Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Burosumab (Crysvita®)

Kyowa Kirin GmbH

Modul 4 A

X-chromosomale Hypophosphatämie

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.10.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **8**
Abkürzungsverzeichnis **9**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **12**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 13
4.2 Methodik 25
4.2.1 Fragestellung 25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 27
4.2.3 Informationsbeschaffung 32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 39
4.2.5.3 Meta-Analysen 51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 64
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 78
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 81
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT 82
4.3.1.3.1.1 Serumphosphat - RCT 85
4.3.1.3.1.2 Gehfähigkeit - RCT 93

4.3.1.3.1.3 Steifheit und physische Funktion – RCT 100
4.3.1.3.1.4 Schmerzerhebung- RCT 110
4.3.1.3.1.5 Fatigue - RCT 122
4.3.1.3.1.6 Erfassung von Therapieeffekten - RCT 128
4.3.1.3.1.7 Sicherheit – RCT 133
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 151
4.3.1.3.2.1 Ergebnisse für präspezifizierte Subgruppenanalysen 158
4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen 172
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 177
4.3.2 Weitere Unterlagen 178
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 178
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 178
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 178
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 179
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 179
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 180
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 181
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 181
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 181
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 181
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 182
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 182
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 183
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 183
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 183
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 183
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 184
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 184
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 184
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 185
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 185
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 186
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 186
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 187
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 199
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 199
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 199
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 199
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 200
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 200

4.6 Referenzliste 201
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 206
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 210
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 213
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 214
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 220
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 255
Anhang 4-G: Ergänzende Analysen 270

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4- 1: Einschlusskriterien der Studien für die Nutzenbewertung von Burosumab 15
Tabelle 4- 2: Ausschlusskriterien der Studien für die Nutzenbewertung von Burosumab 16
Tabelle 4- 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zum medizinischen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) 17
Tabelle 4- 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie *Sicherheit* zum medizinischen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zVT 22
Tabelle 4- 5: Patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung von Burosumab bei Erwachsenen mit XLH (18-65 Jahre) 29
Tabelle 4- 6: Einschlusskriterien für RCT mit Burosumab als Intervention 31
Tabelle 4- 7: Ausschlusskriterien für RCT mit Burosumab als Intervention 32
Tabelle 4- 8: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 53
Tabelle 4- 9: Präspezifizierte Subgruppen 56
Tabelle 4- 10 Post hoc definierte Subgruppen 57
Tabelle 4- 11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4- 12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4- 13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4- 14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4- 15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4- 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4- 17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4- 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4- 19: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 74
Tabelle 4- 20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4- 21: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 79
Tabelle 4- 22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4- 23: Operationalisierung von *Serumphosphat* 85
Tabelle 4- 24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Serumphosphat* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4- 25: Ergebnisse für *Serumphosphat* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4- 26: Ergebnisse für *Serumphosphat* – Responderanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4- 27: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 90
Tabelle 4- 28: Operationalisierung von *Gehfähigkeit* 93
Tabelle 4- 29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gehfähigkeit* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4- 30: Ergebnisse für *Gehfähigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (korrigierte Analyse) 95
Tabelle 4- 31: Ergebnisse für *Gehfähigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 98
Tabelle 4- 32 Operationalisierung von Steifheit und physischer Funktion 100
Tabelle 4- 33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Steifheit und Physische Funktion* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4- 34: Ergebnisse der *Steifheit und Physischen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4- 35: Ergebnisse für *Steifheit und Physische Funktion – Responderanalyse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4- 36: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 107
Tabelle 4- 37: Operationalisierung von *Schmerzerhebung* 110
Tabelle 4- 38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Schmerzerhebung* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4- 39: Ergebnisse für *Schmerzerhebung (BPI Schlimmster Schmerz)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4- 40: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 115
Tabelle 4- 41 Ergebnisse für *Schmerzerhebung – Responderanalyse* für *BPI Schlimmster Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4- 42 Ergebnisse für *Schmerzerhebung* (*BPI Schmerzintensität* und *BPI Schmerzinterferenz*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4- 43: Operationalisierung von *Fatigue* 122
Tabelle 4- 44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Fatigue* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4- 45: Ergebnisse für *Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4- 46: Operationalisierung von *Erfassung von Therapieeffekten* 128
Tabelle 4- 47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Erfassung von Therapieeffekten* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4- 48: Ergebnisse für *Erfassung von Therapieeffekten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4- 49: Operationalisierung von *Sicherheit* 133
Tabelle 4- 50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Sicherheit* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4- 51: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population) 136
Tabelle 4- 52: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse* nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population) 138
Tabelle 4- 53 Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse* von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 143
Tabelle 4- 54 Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population) 144
Tabelle 4- 55 Präspezifizierte Subgruppenanalysen 152
Tabelle 4- 56 Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen 153
Tabelle 4- 57 p-Werte der Interaktion für präspezifizierte Subgruppenanalysen 154
Tabelle 4- 58 p-Werte der Interaktion für post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen 156
Tabelle 4- 59 Subgruppenanalysen – Ergebnisse für *Gehfähigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4- 60 Subgruppenanalysen – Ergebnisse für *Steifheit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4- 61: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für *Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Tabelle 4- 62: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für *Schmerzerhebung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4- 63 Subgruppenanalysen – Ergebnisse für *Erfassung von Therapieeffekten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4- 64 Subgruppenanalysen – Ergebnisse für *Steifheit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4- 65: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Erfassung von *Therapieeffekten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Tabelle 4- 66 Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie *Morbidität* zum medizinischen Zusatznutzen von Burosumab 189
Tabelle 4- 67 Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie *Sicherheit* zum medizinischen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zVT 195

Tabelle 4- 68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 199
Tabelle 4- 69: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH in EMBASE 207
Tabelle 4- 70 Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH in MEDLINE 208
Tabelle 4- 71 Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH in Cochrane 209
Tabelle 4- 72 Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH in clinicaltrials.gov 210
Tabelle 4- 73 Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH in EU Clinical Trial Register (EU-CTR) 211
Tabelle 4- 74 Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH in WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) 211
Tabelle 4- 75 Zusammenfassende Darstellung der aus- und eingeschlossenen Studien 214
Tabelle 4- 76 Ausgeschlossene Studien_ClinicalTrials.gov 214
Tabelle 4- 77 Ausgeschlossene Studien EU-CTR 216
Tabelle 4- 78 Ausgeschlossene Studien ICTRP 217
Tabelle 4- 79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX023-CL303 221
Tabelle 4- 80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UX023-CL303 256
Tabelle 4- 81: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 257
Tabelle 4- 82: Nummerierung der Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 260

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63

Abbildung 2 Studiendesign der Studie UX023-CL303..... 76

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 91

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 99

Abbildung 5 Mittelwerte für die Endpunkte *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* über den Verlauf der 24-wöchgen doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303..... 104

Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 108

Abbildung 7 Mittelwerte für den Endpunkt *BPI Schlimmster Schmerz* über den Verlauf der 24-wöchgen doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303. 114

Abbildung 8 Mittelwerte für den Endpunkte *BPI Schmerzintensität* und *BPI Schmerzinterferenz* über den Verlauf der 24-wöchgen doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303..... 119

Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 120

Abbildung 10 Mittelwerte für den Endpunkt Fatigue *(BFI Schlimmste Fatigue* und *BFI Globaler Fatigue Score)* über den Verlauf der 24-wöchgen doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303. 125

Abbildung 11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 126

Abbildung 12 Mittelwerte für den Endpunkt *Erfassung von Therapieeffekten* über den Verlauf der 24-wöchigen doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303. 131

Abbildung 13: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 132

Abbildung 14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 150

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehdistanz Test
AESI	A priori definierte UE von besonderem Interesse
ARD	*Absolute Risk Difference* (Absolute Risikoreduktion)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BFI	*Brief Fatigue Inventory*
BMI	Body-Mass-Index
BOCF	*Baseline Observation Carried Forward*
B-P	Behandlungsdifferenz betrachtet von Baseline zu Post-Baseline
BPI	*Brief Pain Inventory*
mBOCF	*Modified Baseline Observation Carried Forward*
CMH	Cochran–Mantel–Haenszel-Test
COMP	*Committee for Orphan Medicinal Products*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DGKED	Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
EDC	*Electronic Data Capture System*
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EU-CTR	*EU Clinical Trials Registry*
FAS	*Full Analysis Set*
FDA	*Food and Drug Administration*
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
FWER	*Family-Wise-Error-Rate*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEE	*Generalized estimation equation*
H’g	*Hedges’g*
IgG1	Immunglobulin G1
ITT	*Intention-To-Treat*
IWRS	*Interactive web response system*

KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LOCF	*Last Observation Carried Forward*
LLN	*Lower limit of normal*
LS Mean	*Least Squares Means*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MeSH	*Medical Subject Headings*
MID	Klinische Relevanzschwelle (engl.: *minimally important difference*)
MW	Mittelwert
MMRM	*Mixed effect Model Repeat Measurement*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MWD	Mittelwertdifferenz
NaPi	Natrium-Phosphat-Kotransportersystem
nu	Normierte Einheiten (engl. *normalised units*)
OMERACT	*Outcome Measures in Rheumatology Arthritis Clinical Trials*
OR	*Odds Ratio*
PGI-I	*Patient Global Impression of Improvement*
PGI-S	*Patient Global Impression of Severity*
PHEX	*Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom* (engl.: *Phosphate-regulating neutral endopeptidase*)
PT	*Preferred Terms* nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	*Risk Ratio*
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis

TMP/GFR	Tubuläres Maximum der Phosphatrückresorption
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	*World Health Organization*
WHO ICTRP	*WHO International Clinical Trials Registry Platform*
WOMAC	*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

1. Fragestellung

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab (Crysvita®) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte bei der Behandlung von Erwachsenen mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH), die unter einer Phosphatsubstitution innerhalb eines Jahres keine Verbesserung der klinischen Symptome zeigen oder bei denen eine Phosphatsubstitution kontraindiziert ist?

Bei Burosumab handelt es sich gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Sozialgesetzbuch) um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der Zusatznutzen gilt demnach bereits durch die Zulassung als belegt. Dennoch wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Für die Nutzenbewertung ist zu beachten, das zwischen zwei Teilpopulationen unterschieden wird, die sich hinsichtlich des Ansprechens auf eine Substitutionstherapie aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D unterscheiden:

1.Teilpopulation
Erwachsene, die innerhalb **eines Jahres** auf eine Phosphatsubstitution **ansprechen**

2.Teilpopulation
Erwachsene, die innerhalb **eines Jahres nicht** auf eine Phosphatsubstitution **ansprechen**

Trotz langjähriger Phosphatsubstitution wird bei fast allen Erwachsenen mit XLH das **primäre Therapieziel**, eine **Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich** (*lower limit of normal* (LLN): $\geq 2{,}5$ mg/dl), nicht erlangt. Aufgrund des bestehenden chronischen Phosphatverlusts treten schwerwiegende Folgeerkrankungen wie Skelettdeformationen, Arthrose, Osteomalazie, Pseudofrakturen, Enthesopathien und Spinalstenosen auf, die mit starken Schmerzen und erheblichen Einschränkungen im Alltag einhergehen. Des Weiteren führt die Phosphatsubstitution zu schweren Nebenwirkungen wie z. B. zu Nephrokalzinosen, Nephrolithiasis und sekundärem oder tertiärem Hyperparathyreoidismus. Aufgrund dessen wird die Therapie häufig im Erwachsenenalter abgebrochen.

Bis zum heutigen Tag existieren keine Leitlinien für Erwachsene mit XLH, die eine Phosphatsubstitution empfehlen. Zudem liegen keine Endpunktstudien mit ausreichender Evidenz vor, die den Nutzen einer Phosphatsubstitution bei erwachsenen XLH-Patienten belegen. Lediglich für Kinder wird laut der einzig verfügbaren S1-Leitlinie eine Phosphatsubstitution empfohlen [1]. Da für Erwachsene mit XLH keine den Pathomechanismus adressierende Therapieoption zur Verfügung steht, werden diese anschließend neben teils schweren Operationen rein symptomatisch mit einer Schmerztherapie behandelt.

Das unzureichende Ansprechen wird auch anhand der Charakteristika der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 ersichtlich. Trotz jahrelanger Phosphatsubstitution weisen alle

Studienteilnehmer Folgeerkankungen der XLH auf [2, 3]. Zudem benötigten bereits zwei Drittel der XLH-Patienten im Kindes- und Jugendalter orthopädische Eingriffe, um die stark ausgeprägten Skelettdeformationen zu beheben. Bereits 35 % der 18-29-jährigen leiden frühzeitig unter Arthrose, wobei die Gesamtrate in der deutschen Gesamtbevölkerung lediglich 1,7 % beträgt [4]. Bei den 30-39-jährigen sind es sogar 74 %, in der Gesamtbevölkerung dagegen nur 6,7 %.

Da keine den Pathomechanismus adressierende Therapieoption verfügbar ist, kann für diese Teilpopulation lediglich *best supportive care* als gleichwertige Therapie im Anwendungsgebiet angesehen werden.

Nahezu alle Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 sind der Teilpopulation „*Erwachsene, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen*“ zuzuordnen. Aufgrund dessen wird der Zusatznutzen von Burosumab in dem vorliegenden Dossier ausschließlich für diese Teilpopulation abgeleitet.

2. Datenquellen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Burosumab wird die Zulassungsstudie UX023-CL303 herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte multizentrische Studie der Phase III, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab im Vergleich zu Placebo untersucht. In die Studie wurden Erwachsene mit XLH (≥ 18 – 65 Jahre) eingeschlossen und über einen Zeitraum von bis zu 149 Wochen untersucht. Aufgrund des offenen Studiendesigns nach Woche 24 wurde zum Ableiten des Zusatznutzens jedoch ausschließlich die 24-wöchige doppelblinde Phase der Studie berücksichtigt. Die Studienteilnehmer wurden von Studienzentren in den USA und den europäischen Ländern Frankreich, Italien, Irland und Großbritannien rekrutiert.

3. Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Einschlusskriterien für Studien

Für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln sollen ausschließlich Studien mit einer hohen Evidenzstufe und einem niedrigem Verzerrungspotenzial eingeschlossen werden. Daher wurden lediglich Studien berücksichtigt, deren Studiendesign diesen Kriterien entsprach. Hierzu zählen randomisierte kontrollierte Studien, die in dem Anwendungsgebiet Erwachsene mit XLH mit einer Mindestlaufzeit von 24 Wochen durchgeführt wurden. Eine ausführliche Beschreibung ist in Tabelle 4- 1 zu finden.

Tabelle 4- 1: Einschlusskriterien der Studien für die Nutzenbewertung von Burosumab

Einschlusskriterien		
E1	**Patientenpopulation**	Erwachsene (18-65 Jahre) mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)
E2	**Intervention**	Burosumab, Crysvita®, KRN23 1,0 mg/kg KG alle 4 Wochen Höchstdosis: 90 mg Subkutane Applikation
E3	**Komparator**	Placebo + Begleittherapie
E4	**Endpunkte**	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt, wie zum Beispiel Morbidität (z. B. Schmerz, Fatigue, Steifheit), Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse
E5	**Studiendesign**	Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) Doppelblind
E6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen
E7	**Publikationstyp**	Volltextpublikation oder Studienbericht Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache

Ausschlusskriterien für Studien

Nicht-randomisierte kontrollierte Studien sowie Studien mit einem anderen Wirkstoff oder einer nicht zulassungskonformen Dossierung und Applikation von Burosumab wurden in dem vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurden Studien, deren Studienlaufzeit kürzer als 24 Wochen war oder von denen keine Vollpublikationen sowie Studienregistereinträge vorlagen, ausgeschlossen. Mehrfachpublikationen von Studien wurden ebenfalls nicht mit einbezogen. Eine ausführliche Beschreibung der Ausschlusskriterien ist in Tabelle 4- 2 zu finden.

Tabelle 4- 2: Ausschlusskriterien der Studien für die Nutzenbewertung von Burosumab

Ausschlusskriterien		
A1	**Patientenpopulation nicht entsprechend E1**	Patienten mit XLH < 18 Jahren
A2	**Intervention nicht entsprechend E2**	Andere Wirkstoffe Dosierung, Applikation nicht gemäß Zulassung von Burosumab
A3	**Komparator**	Andere Wirkstoffe
A4	**Endpunkte nicht entsprechend E4**	Studien, bei denen ausschließlich Surrogat-Parameter evaluiert werden
A5	**Studiendesign nicht entsprechend E5**	Nicht-randomisierte, kontrollierte Studien
A6	**Studiendauer nicht entsprechend E6**	< 24 Wochen
A7	**Publikationstyp nicht entsprechend E7**	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Kongress-Poster Andere Sprache als Deutsch oder Englisch Bereits identifizierte Publikation ohne neue inhaltliche Informationen (Dublette)

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde sowohl das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als auch auf Endpunktebene evaluiert.

Bei der Studie UX023-CL303 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III, die, entsprechend der Kriterien des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), der Evidenzstube 1b entspricht [5]. Sowohl den Studienteilnehmern, dem Studienpersonal als auch dem Prüfarzt war die Gruppenzuteilung während der 24-wöchigen, doppelblinden Phase der Studie nicht bekannt. Die patientenberichteten Fragebögen wurden von den Studienteilnehmern selbst ausgefüllt, und biochemische Analysen erfolgten objektiv und verblindet in einem zentralen Labor.

Aufgrund der fehlerhaften Stratifizierung zu Studienbeginn (Abschnitt 4.2.5.4, Anhang 4-F) wurden sowohl für den primären Wirksamkeitsendpunkt (*Serumphosphat-Prozentsatz erreichter Normwert*) als auch für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) Steifheit, WOMAC Physische Funktion, Brief Pain Inventory (BPI) Schlimmster Schmerz*) Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Diese bestätigten die Ergebnisse der Primäranalysen, so dass weiterhin von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden kann. Somit liegt sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene während der gesamten doppelblinden Phase der Studie (24 Wochen) ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Details hierzu sind sowohl im Abschnitt 4.3.1.2.2 (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) als auch im Abschnitt 4.3.1.3.1 (Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene) zu finden.

Für die Synthese der Ergebnisse wurde der Studienbericht der Studie UX023-CL303 sowie dazugehörige post-hoc durchgeführte Zusatzanalysen herangezogen.

5. Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen beruhen auf der Studie UX023-CL303 einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie der Phase III. Für die Herleitung des Zusatznutzens wurde die doppelblinde Phase (24 Wochen) der Studie berücksichtigt. Da sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt, kann aus der Studie ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden in der Tabelle 4- 3 und in der Tabelle 4- 4 für jeden Endpunkt einzeln beschrieben.

Mortalität:

Bei der XLH handelt es sich um eine genetisch bedingte schwere chronische Erkrankung, die grundsätzlich nicht potenziell tödlich verläuft. Übereinstimmend hiermit konnte während der gesamten Studiendauer kein Todesfall festgestellt werden. Daher wurde in der Studie UX023-CL303 die Mortalität anhand der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfasst.

Morbidität:

Die Tabelle 4- 3 enthält eine Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität.

Tabelle 4- 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zum medizinischen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)

Patientenrelevante Endpunkte	**UX023-CL303 Behandlungsdifferenz (B-P) Burosumab vs. Placebo Woche 24**
Serumphosphat	
Serumphosphat (mg/dl)	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert Hedges`g[b] [95% KI]	0,40 [0,28; 0,51] < 0,0001 H'g = 0,922 [0,566; 1,278]
Serumphosphat – Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 2,5mg/d)	
Odds Ratio[c] [95% KI] p-Wert	208,430 [46,646; 931,345] < 0,0001

Patientenrelevante Endpunkte	**UX023-CL303 Behandlungsdifferenz (B-P) Burosumab vs. Placebo Woche 24**
Gehfähigkeit	
6MWT – Messung in Meter[d]	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert	19,83 [4,19; 35,47] 0,0129
Hedges`g[b] [95% KI]	H'g = 0,424 [0,075; 0,773]
6MWT Gesamtrate – Prozentsatz[d]	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert	3,19 [0,96; 5,41] 0,0050
Hedges`g[b] [95% KI]	H'g = 0,460 [0,110; 0,809]
Steifheit und Physische Funktion	
WOMAC Steifheit	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert	-8,31 [-14,68, -1,94] 0,0106
Hedges`g[b] [95% KI]	H'g = -0,420 [-0,765; -0,075]
WOMAC Physische Funktion	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert	-4,90 [-9,76, -0,05] 0,0478
Hedges`g[b] [95% KI]	H'g = -0,389 [-0,735; -0,043]
Schmerzerhebung	
BPI Schlimmster Schmerz	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert	-0,46 [-1,00; 0,08] 0,0919
Hedges`g[b] [95% KI]	-
BPI Schmerzintensität	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert	-0,43 [-0,93; 0,07] 0,0940
Hedges`g[b] [95% KI]	-
BPI Schmerzinterferenz	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert	-0,13 [-0,70; 0,44] 0,6527
Hedges`g[b] [95% KI]	-
Fatigue	
BFI Schlimmste Fatigue	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert	0,20 [-0,40; 0,80] 0,5102
Hedges`g[b] [95% KI]	-

Patientenrelevante Endpunkte	**UX023-CL303 Behandlungsdifferenz (B-P) Burosumab vs. Placebo Woche 24**
BFI Globale Fatigue	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert	-0,13 [-0,70, 0,44] 0,6572
Hedges`g[b] [95% KI]	-
Erfassung von Therapieeffekten	
PGI-I	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert	-0,28 [-0,73; 0,16] 0,2161
Hedges`g[b] [95% KI]	-

(B-P): Behandlungsdifferenz betrachtet von Baseline zu Post-Baseline (Woche 24) der Burosumab-Gruppe mit Placebo, 6MWT: 6-Minuten-Gehdistanz Test, WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*, BPI: *Brief Pain Inventory*, BFI: *Brief Fatigue Inventory*, PGI-I: *Patient Global Impression of Improvement;* [95% KI]:95%-Konfidenzintervall
[a]: LsMean: Statistische Methode für die jeweiligen Endpunkte
[b]: Hedges `g-Berechnung erfolgte nur falls $p < 0,05$.
[c]: Die Berechnung erfolgte post-hoc.
[d]: Diese Analyse beinhaltet eine korrigierte Baseline-Wert Berechnung eines Studienteilnehmers.

Serumphosphat

Serumphosphat (mg/dl)

Burosumab stellt die erste wirksame und zielgerichtete Therapieoption dar, die es ermöglicht innerhalb einer kurzen Zeit die Serumphosphat-Homöostase (LLN: ≥ 2,5 mg/dl) von XLH-Patienten wiederherzustellen. Bereits nach 12 Wochen erreicht die Burosumab-Gruppe eine durchschnittliche Serumphosphat-Konzentration von 2,69 mg/dl, während die durchschnittliche Serumphosphat-Konzentration in der Placebo-Gruppe (2,06 mg/dl) weiterhin deutlich unter dem Normbereich liegt. Der positive Effekt auf die Serumphosphat-Homöostase bleibt auch langfristig bestehen. Die Behandlungsdifferenz zu Woche 24 belegt hierbei sowohl den statistisch signifikanten als auch klinisch relevanten Vorteil der Burosumab-Behandlung gegenüber der zVT ($LsMean_{W24}$: 0,40 (mg/dl); $p < 0,0001$, H'g = 0,922 [0,566; 1,278]) (Tabelle 4- 3).

Prozentsatz erreichter Normwert (LLN: ≥ 2,5 mg/dl)

Anhand des Anteils an Studienteilnehmern mit einer als klinisch relevant eingestuften Verbesserung der Serumphosphat-Konzentration (LLN: ≥ 2,5 mg/dl) zeigt sich zu Woche 24 *eine* statistische Signifikanz zugunsten von Burosumab (Burosumab: 92,6 %; Placebo: 7,6 %; $p < 0,0001$) (Tabelle 4- 3).

Gehfähigkeit

6MWT (absoluter und relativer Wert)

Sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 zeigt sich anhand des 6MWT (absoluter Wert: Gesamtdistanz in Meter, relativer Wert: Prozentsatz des vorhergesagten Werts auf Grundlage normativer Daten) eine deutliche Steigerung der Gehfähigkeit in der Burosumab-Gruppe, während sich die Placebo-Gruppe im Vergleich zu Baseline verschlechtert. Die statistisch signifikante Behandlungsdifferenz (absoluter 6MWT: LsMean: 19,83 m; p = 0,0129; relativer 6MWT: LsMean: 3,19 Prozentpunkte; p = 0,005) unterstreicht den positiven Effekt von Burosumab auf die Mobilität der XLH-Patienten (Tabelle 4- 3).

Steifheit und Physische Funktion:

WOMAC Steifheit

Für die Domäne *WOMAC Steifheit* zeigt sich zu Woche 24 eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz (LsMean: -8,31; p = 0,0106) zugunsten von Burosumab (Tabelle 4- 3). Der Unterschied hinsichtlich des Anteils an Studienteilnehmern mit einer als klinisch relevant eingestuften Verbesserung (Abnahme um ≥ 10 nu) erreicht zwar keine statistische Signifikanz, jedoch ist eine deutliche numerische Tendenz zugunsten von Burosumab sichtbar (Burosumab: 55,9 %; Placebo: 43,9 %).

WOMAC Physische Funktion

Für die Domäne *WOMAC Physische Funktion* liegt ebenfalls zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Burosumab vor (LsMean: -4,90; p = 0,0478) (Tabelle 4- 3). Auch wenn der Anteil an Studienteilnehmern mit einer als klinisch relevant eingestuften Verbesserung (≥ 9,3 nu) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufweist, ist ein Trend zu einem größeren Anteil an Respondern in der Burosumab-Gruppe feststellbar (Burosumab: 35,3 %; Placebo: 27,3 %).

Schmerzerhebung

BPI Schlimmster Schmerz

Zu Beginn der Studie wiesen die Studienteilnehmer durchschnittlich einen *BPI Schlimmsten Schmerz* von 6,8 auf einer Skala von 0-10 auf, wodurch sich das Ausmaß der starken chronischen Schmerzen, die XLH-Patienten aufgrund der schwerwiegenden Folgeerkrankungen ausgesetzt sind, zeigt. Trotz fehlender statistischer Signifikanz zeigt sich bereits zu Woche 24 eine deutliche Tendenz zu einer größeren Reduktion des *BPI Schlimmsten Schmerzes* zugunsten von Burosumab (LsMean: -0,46; p = 0,0919) (Tabelle 4- 3). Dies wird auch anhand des Anteils an Respondern deutlich, die eine als klinisch relevant eingestufte Verbesserung der Domäne *BPI Schlimmster Schmerz* zu Woche 24 erreichen. Während in der Burosumab-Gruppe 42,6 % der Studienteilnehmer eine Abnahme um mindestens 15 % (kleinster relevanter Unterschied) aufweisen, ist dies nur bei 34,8 % der Studienteilnehmer in

der Placebo-Gruppe der Fall (Tabelle 4- 41). Übereinstimmend hiermit ist ebenfalls der Anteil an Respondern, der eine bedeutsame Linderung (Abnahme um ≥ 30 %) der chronischen Schmerzen zu Woche 24 erreicht, in der Burosumab-Gruppe größer (Burosumab: 25 %; Placebo: 18,2 %) (Tabelle 4- 41).

BPI Schmerzintensität

Für die Domäne *BPI Schmerzintensität* zeigt sich zu Woche 24 ein deutlicher Trend zu einer stärkeren Abnahme von XLH-bedingten Schmerzen unter der Burosumab-Therapie (LsMean: -0,43; p = 0,0940) (Tabelle 4- 3).

BPI Schmerzinterferenz

Für die Domäne *BPI Schmerzinterferenz* zeigt sich zu Woche 24 ebenfalls eine leichte Verbesserung zugunsten von Burosumab (LsMean: -0,13; p = 0,6527) (Tabelle 4- 3).

Fatigue

BFI Schlimmste Fatigue

Sowohl die Burosumab- als auch die Placebo-Gruppe weisen am Ende der doppelblinden Phase ein ähnliches Ausmaß an Fatigue auf (Behandlungsdifferenz Woche 24: LsMean: 0,2; p = 0,5102) (Tabelle 4- 3).

BFI Globale Fatigue

Für die Domäne *BFI Globale Fatigue* kann zu Woche 24 kein Unterschied (LsMean: -0,13; p = 0,6572) zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Tabelle 4- 3).

Erfassung von Therapieeffekten

PGI-I

Anhand des *PGI-I* zeigt sich zu Woche 24 kein Behandlungsunterschied zwischen der Burosumab- und Placebo-Gruppe (LsMean: -0,28; p = 0,2161) (Tabelle 4- 3)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit **Burosumab** erstmalig eine **zielgerichtete Behandlungsoption** zur Verfügung steht, die bereits nach **kurzer Zeit** (12 Wochen) die **Serumphosphat-Homöostase** bei Erwachsenen XLH-Patienten **wiederherstellt** und **langanhaltend** aufrechterhält (24 Wochen). Infolgedessen wird die Gehfähigkeit der XLH-Patienten signifikant gesteigert und das Ausmaß der Steifheit sowie der Einschränkung der physischen Funktion signifikant reduziert.

Sicherheit

Die Tabelle 4- 4 enthält eine Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Sicherheit in der Studie UX023-CL303. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde ausschließlich die doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase der Studie herangezogen.

Tabelle 4- 4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie *Sicherheit* zum medizinischen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zVT

Sicherheit	**Burosumab (N=68) vs. Placebo (66) Woche 12**	**Burosumab (N=68) vs. Placebo (66) Woche 24**
Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse		
UEs		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	63 (92,6) vs. 62 (93,9)	64 (94,1) vs. 61 (92,4)
Risk Ratio[a] [95% KI] p-Wert	0,986 [0,901; 1,080] 1,0000	1,018 [0,930; 1,115] 0,7425
Schwerwiegende UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	2 (2,9) vs. 1 (1,5)	2 (2,9) vs. 1 (1,5)
Risk Ratio[a] [95% KI] p-Wert	1,941 [0,180; 20,900] 1,0000	1,941 [0,180; 20,900] 1,0000
Schwere UE Grad 3,4		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	8 (11,8) vs. 7 (10,6)	8 (11,8) vs. 8 (12,1)
Risk Ratio[a] [95% KI] p-Wert	1,109 [0,426; 2,886] 1,0000	0,971 [0,387; 2,435] 1,0000
Therapieabbruch durch UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0(0)
Risk Ratio[a] [95% KI] p-Wert	- -	- -
Tod durch UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0 (0)
Risk Ratio[a] [95% KI] p-Wert	- -	- -
Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse		
UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	16 (23,5) vs. 17 (25,8)	17 (25,0) vs. 17 (25,8)
Risk Ratio[a] [95% KI] p-Wert	0,913 [0,505; 1,652] 0,8421	0,971 [0,543; 1,735] 1,0000
Schwerwiegende UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0 (0)
Risk Ratio[a] [95% KI] p-Wert	- -	- -

Sicherheit	**Burosumab (N=68) vs. Placebo (66) Woche 12**	**Burosumab (N=68) vs. Placebo (66) Woche 24**
Schwere UE Grad 3, 4		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0 (0)
Risk Ratio[a] [95% KI] p-Wert	-	-
Therapieabbruch durch UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0 (0)
Risk Ratio[a] [95% KI] p-Wert	-	-
Tod durch UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0 (0)
Risk Ratio[a] [95% KI] p-Wert	-	-
UEs: Unerwünschte Ereignisse, [95% KI]: 95%-Konfidenzintervall [a]: Berechnung erfolgte post-hoc.		

Die Studiendaten der Studie UX023-CL303 belegen die gute Verträglichkeit von Burosumab bei Erwachsenen mit XLH. Die meisten *unerwünschten Ereignisse* (*UE*) waren mild oder moderat und traten nahezu gleichhäufig in den Behandlungsgruppen (Burosumab-Gruppe und Placebo-Gruppe) auf. Es waren keine Therapieabbrüche oder Todesfälle während der doppelblinden Phase der Studie (24 Wochen) zu verzeichnen.

Zu den *UE*, die aufgrund der pharmakologischen Eigenschaft von Burosumab zu erwarten sind, zählt die Hyperphosphatämie. Diese trat bei 4 der 68 Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe auf (Grad 1 und 2) und ließ sich durch eine Dosisreduktion beheben.

Bei der bisher einzigen verfügbaren Therapieoption, einer Substitutionstherapie aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, die nur für Kinder empfohlen wird, treten häufig schwerwiegende therapieassoziierte Nebenwirkungen auf [1, 6, 7]. Zu diesen zählen die Nephrokalzinose, die Nephrolithiasis sowie ein sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus. Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen waren jedoch während der gesamten doppelblinden Phase der Studie unter Burosumab nicht zu beobachten.

In der Gesamtschau zeigt Burosumab somit ein **langanhaltendes und ausgewogenes Risiko-Nutzen-Profil**.

6. Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bisher existiert keine Behandlung für erwachsene XLH-Patienten, die direkt in den Pathomechanismus der Erkrankung eingreift. Die einzig verfügbare Therapieoption, eine Substitutionstherapie aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, wird laut der aktuellen S1-Leitlinie nur für Kinder empfohlen [1]. Darunter wird jedoch das **primäre Therapieziel**, eine **Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich** (LLN ≥ 2,5 mg/dl) nicht erlangt. Infolgedessen treten schwerwiegende Folgeerkrankungen wie z. B. Skelettdeformationen, Arthrose, Osteomalazie, Pseudofrakturen, Enthesopathien und Spinalstenosen auf. Die damit verbundenen chronischen Schmerzen und die ausgeprägte Steifheit führen zu erheblichen Einschränkungen im Alltag von XLH-Patienten. Aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit sowie den zu beobachtenden schwerwiegenden therapieassoziierten Nebenwirkungen wird die Phosphatsubstitution häufig im Erwachsenenalter abgebrochen. Neben teils schweren Operationen erfolgt anschließend eine symptomatische Therapie mit Schmerzmitteln.

Mit Burosumab steht erstmalig eine **zielgerichtete Therapieoption** zur Verfügung, die es ermöglicht, innerhalb kurzer Zeit die **Serumphosphat-Homöostase** von Erwachsenen mit XLH **wiederherzustellen und langfristig aufrechtzuerhalten**. Die Überlegenheit von Burosumab gegenüber der zVT wird auch anhand der bisher nicht erreichten Verbesserung von weiteren patientenrelevanten Symptomen der XLH-Erkrankung deutlich. Dies beinhaltet sowohl eine **signifikante Abnahme der Steifheit und Verbesserung der physischen Funktion sowie der Gehfähigkeit**. Sicherheitsbedenken konnten anhand der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse nicht festgestellt werden. Zudem traten die bei einer Phosphatsubstitution häufig zu beobachtenden schwerwiegenden Nebenwirkungen (Nephrokalzinosen, Nephrolithiasis, sekundärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus) während der doppelblinden Phase der Studie unter Burosumab nicht auf.

Die *Orphan Drug Designation*, die Burosumab am 10. November 2014 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) erhalten hat, unterstreicht die fehlende therapeutische Alternative zur Behandlung von XLH-Patienten und verdeutlicht die große Versorgungslücke, die nun durch Burosumab geschlossen werden kann [8].

In der Gesamtschau ergibt sich somit für den Wirkstoff Burosumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit XLH, die innerhalb eines Jahres keine Verbesserung der klinischen Symptome zeigen oder bei denen eine Phosphatsubstitution kontraindiziert ist ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

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 vorliegende Dossier bezieht sich auf den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs Burosumab (Crysvita®), welches zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) angezeigt ist. Es handelt sich hierbei um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Der Zusatznutzen von Burosumab (Crysvita®) ist somit bereits durch die Zulassung belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zuvor bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen demnach nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, zu beschreiben. Dennoch wird im Folgenden der medizinische Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zVT im Anwendungsgebiet von XLH evaluiert.

Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage lautet:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab (Crysvita®) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte bei der Behandlung von Erwachsenen mit XLH, die unter einer

Phosphatsubstitution innerhalb eines Jahres keine Verbesserung der klinischen Symptome zeigen oder bei denen eine Phosphatsubstitution kontraindiziert ist?

Die **Patientenpopulation** umfasst Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre), die unter einer Phosphatsubstitution innerhalb von einem Jahr keine Verbesserung der klinischen Symptome zeigen. Zudem sind auch Erwachsene mit XLH eingeschlossen, bei denen eine Phosphatsubstitution kontraindiziert ist.

Die für die Nutzenbewertung relevante **Intervention** ist Burosumab, ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper (IgG1), der spezifisch den phosphaturischen Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) bindet und dadurch dessen biologische Aktivität hemmt. Durch das direkte Eingreifen in den molekularen Pathomechanismus, der der XLH-Erkrankung zugrunde liegt, stellt Burosumab den ersten Wirkstoff dar, der dauerhaft die Serumphosphat-Homöostase wiederherstellt.

Die Bestimmung der **zweckmäßigen Vergleichstherapie** ist für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nicht erforderlich. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassungsstudie UX023-CL303. Dennoch wird im Folgenden der Zusatznutzen gegenüber einer zVT dargestellt. Die zVT für das Anwendungsgebiet XLH wurde in einem Beratungsgespräch am 11.03.2020 beim G-BA erfragt. Der G-BA gab in diesem Gespräch als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Phosphatsubstitution mit aktivem Vitamin D an. Kyowa Kirin GmbH folgt diesen Angaben jedoch nicht, da nach eigener Auffassung bis zum heutigen Zeitpunkt keine Leitlinien oder einheitliche Therapieempfehlungen zur Behandlung von Erwachsenen mit XLH vorliegen. Weiterhin weisen, trotz mehrjähriger Vorbehandlung mit Phosphat, die meisten Studienteilnehmer schwere Folgeerkrankungen auf wie z. B. Skelettdeformationen, Arthrose, Osteomalazie, Pseudofrakturen und Enthesopathien. Da keine den Pathomechanimus adressierende Therapieoption existiert, ist die Kyowa Kirin GmbH der Meinung, dass lediglich „*best supportive care*“ die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Als „*best supportive care*“ wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Anwendungsgebiet Erwachsene mit XLH wird Placebo in Kombination mit einer Begleittherapie als geeignete Umsetzung von „*best supportive care*“ angesehen. Eine ausführliche Begründung ist unter Abschnitt 3.1.2 zu finden.

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die **patientenrelevanten Endpunkte** im Anwendungsgebiet von XLH betrachtet. Diese umfassen sowohl die Morbidität als auch die Sicherheit. Da es sich bei XLH um eine schwerwiegende chronische Erkrankung handelt, die aber potenziell nicht tödlich verläuft, wird in der Studie UX023-CL303 die Mortalität durch die Datenerhebung der schweren unerwünschten Ereignisse erhoben und deshalb nicht gesondert dargestellt.

Für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln sollen ausschließlich Studien mit hoher Evidenz und niedrigem Verzerrungspotenzial eingeschlossen werden. Deshalb werden im Folgenden lediglich Studien berücksichtigt, deren **Studiendesign** diesen Kriterien entspricht. Hierzu

zählen randomisierte kontrollierte Studien, die in dem Anwendungsgebiet XLH mit einer Mindestlaufzeit von 24 Wochen durchgeführt wurden.

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.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab (Crysvita®) erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie UX023-CL303 (NCT02526160 [9]; EudraCT 2014-005529-11 [10]; WHO ICTRP 2014-005529-11 [11]).

Um die vorhandene Evidenz von Burosumab in dem vorliegenden Anwendungsgebiet vollständig abzubilden, wird zusätzlich eine systematische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken und Studienregistern durchgeführt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab herangezogen werden, orientieren sich an der zuvor definierten Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1. Im vorliegenden Dossier soll sowohl der medizinische Nutzen als auch der Zusatznutzen primär anhand direkter Evidenz nachgewiesen werden. Bei den Ein- und Ausschlusskriterien müssen folgende Parameter (gemäß PICOS = *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design*) berücksichtigt werden die anschließend detailliert beschrieben werden:

Patientenpopulation
Intervention
Vergleichstherapie (Komparator)
Endpunkte
Studientyp/-dauer

Patientenpopulation

Für die Bewertung des Zusatznutzens sollten lediglich randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt werden, die erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit dem Krankheitsbefund XLH einschließen. Dies beinhaltet Erwachsene, bei denen die XLH-Erkrankung entweder durch eine Mutationsanalyse des *PHEX*-Gens (*Phosphat regulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom*) oder anhand einer erhöhten Serumkonzentration des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF23) diagnostiziert wurde und charakteristische Merkmale der Erkrankung wie z. B. Skelettdeformationen sowie Knochen- und Gelenkschmerzen aufweisen.

In der Nutzenbewertung werden daher nur Studien mit erwachsenen XLH-Patienten im Alter von 18-65 Jahren eingeschlossen, die der im Abschnitt 4.2.1 definierten Zielpopulation entsprechen.

Intervention

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab bei XLH werden nur Studien herangezogen, in denen Burosumab als Intervention angewendet wird.

Die empfohlene Anfangsdosis von Burosumab beträgt 1,0 mg/kg Körpergewicht (KG). Burosumab wird alle vier Wochen subkutan verabreicht. Die Maximaldosis je Injektion beträgt 90 mg. Hierbei ist zu beachten, dass die zu applizierenden Dosen auf die nächsten 10 mg auf- bzw. abgerundet werden.

Komparator

Bei Burosumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V), daher gilt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Dennoch wird im Folgenden der Zusatznutzen gegenüber einer zVT dargestellt. Literaturrecherchen ergaben, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet bis zum heutigen Tag keine Leitlinien oder einheitlichen Therapieempfehlungen für Erwachsene mit XLH vorliegen. Die einzige S1-Leitlinie „Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. [1] bezieht sich lediglich auf die Behandlung von Kindern und Jugendlichen und sieht eine Phosphatsubstitution zusammen mit aktivem Vitamin D vor. Trotz einer optimal eingestellten Phosphatgabe wird der untere Normbereich der Serumphosphat-Konzentration für Erwachsene nicht erreicht, so dass das Auftreten von schwerwiegenden Folgeerkrankungen der XLH sowie therapieassoziierten Sekundärerkrankungen nicht vermieden werden kann. Aufgrund der starken Nebenwirkungen und dem unzureichenden Ansprechen auf die Therapie wird diese häufig nach Abschluss des Skelettwachstums abgebrochen. Anschließend steht für die XLH-Patienten lediglich eine symptomatische Therapie zur Verfügung. Dies beinhaltet sowohl den Einsatz von Schmerzmitteln als auch schwere Operationen, um die frühzeitigen Verschleißerscheinungen, Brüche und neu auftretende Verformungen sowie die in der Kindheit erworbenen Fehlstellungen zu beheben. Da weder Leitlinien noch einheitliche

Therapieempfehlungen für die Behandlung von Erwachsenen mit XLH vorliegen, stellt deshalb lediglich „*best supportive care*“ einen angemessenen Komparator da. Als „*best supportive care*“ wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im Anwendungsgebiet Erwachsene mit XLH wird Placebo in Kombination mit einer Begleittherapie, wie in der Studie UX023-CL303 eingesetzt, als geeignete Umsetzung von „*best supportive care*“ angesehen.

Endpunkte

Um in der Indikation XLH bei Erwachsenen das Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab zu bestimmen, werden krankheitsspezifische patientenrelevante Endpunkte analysiert. Diese beinhalten sowohl die Morbidität als auch die Sicherheit. Eine Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte bei Erwachsenen mit XLH ist in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt. Die Relevanz und Validität der entsprechenden Endpunkte werden in Abschnitt 4.3 detailliert begründet. Da es sich bei XLH um eine schwerwiegende chronische Erkrankung handelt, die aber nicht potenziell tödlich verläuft, wird in der Studie UX023-CL303 die Mortalität durch die Datenerhebung der schweren unerwünschten Ereignisse erhoben und deshalb nicht gesondert dargestellt.

Tabelle 4- 5: Patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung von Burosumab bei Erwachsenen mit XLH (18-65 Jahre)

Endpunktkategorie und Ausprägung	Beispiele für Erhebung/Messinstrument
Mortalität	
Im Rahmen der Sicherheit erhoben	-
Morbidität	
Serumphosphat	*Serumphosphat* In mg/dl Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 2,5mg/dl)
Gehfähigkeit	*Six-Minute-Walk-Test* (*6-Minuten-Gehdistanz Test, 6MWT*) Absolut Relativ
Steifheit und physische Funktion	*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (*WOMAC*) *WOMAC Physical Functioning* (*WOMAC Physische Funktion*) *WOMAC Stiffness* (*WOMAC Steifheit*)
Schmerzerhebung	*Brief Pain Inventory* (*BPI*) *BPI Worst Pain* (*BPI Schlimmster Schmerz*) *BPI Pain Severity* (*BPI Schmerzintensität*) *BPI Pain Interference* (*BPI Schmerzinterferenz*)
Fatigue	*Brief Fatigue Inventory* (*BFI*) *BFI Worst Fatigue* (*BFI Schlimmste Fatigue*) *BFI Global Fatigue Score* (*BFI Globale Fatigue*)

Endpunktkategorie und Ausprägung	Beispiele für Erhebung/Messinstrument
Erfassung von Therapieeffekten	*Patient Global Impression of Improvement* (*PGI-I*)
Lebensqualität	
Spezifischer Lebensqualitätsfragebogen	-[a]
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignissen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignissen
Unerwünschte Ereignisse (UE) mit CTCAE-Grad 3 oder höher: Grad 3: Unterbrechung von täglichen Aktivitäten des Patienten (Therapie/Behandlung erforderlich) Grad 4: Sterberisiko Grad 5: Tod	Gesamtrate von Patienten mit Ereignissen
Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	Gesamtrate von Patienten mit Ereignissen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Gesamtrate von Patienten mit Ereignissen
[a]: Die Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben	

Studientyp

Für die Nutzenbewertung von Burosumab werden ausschließlich RCTs herangezogen, die einen direkten Vergleich mit der zVT „*best supportive care*“ (Placebo + Begleittherapie) ermöglichen.

Studiendauer

In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde, um das Ansprechen bei einer chronischen Erkrankung zu evaluieren, eine Mindestlaufzeit der Studie von 24 Wochen vorausgesetzt. Relevante Verfahren stellen u. a. die Nutzenbewertung von Secukinumab bei Plaque-Psoriasis oder Ivacaftor bei zystischer Fibrose dar („Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose Studien von mindestens 24 Wochen notwendig für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden“) [12, 13]. Darüber hinaus zeigten Fallberichte von Patienten mit XLH oder ernährungsbedingter Osteomalazie, dass eine Heilung der Osteomalazie sowie Verbesserung der Krankheits-assoziierten Symptome wie z. B. Schmerz 12-24 Wochen nach Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase eintritt [14, 15]. Aufgrund dessen wird eine Laufzeit der Studie von 24 Wochen als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit von Burosumab auf die Erkrankung XLH zu untersuchen.

Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte und kontrollierte Studien mit Burosumab als Intervention aufgeführt (Tabelle 4- 6 und Tabelle 4- 7).

Tabelle 4- 6: Einschlusskriterien für RCT mit Burosumab als Intervention

Einschlusskriterien		
E1	**Patientenpopulation**	Erwachsene Patienten (18-65 Jahre) mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH)
E2	**Intervention**	Burosumab, Crysvita®, KRN23 1,0 mg/kg KG alle 4 Wochen Höchstdosis: 90 mg Subkutane Applikation
E3	**Komparator**	Placebo + Begleittherapie
E4	**Endpunkte**	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt, wie zum Beispiel Morbidität (z. B. Schmerz, Fatigue, Steifheit), Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse
E5	**Studiendesign**	Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) Doppelblind
E6	**Studiendauer**	≥ 24 Wochen
E7	**Publikationstyp**	Volltextpublikation oder Studienbericht Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache

Tabelle 4- 7: Ausschlusskriterien für RCT mit Burosumab als Intervention

Ausschlusskriterien		
A1	**Patientenpopulation nicht entsprechend E1**	Patienten mit XLH < 18 Jahren
A2	**Intervention nicht entsprechend E2**	Andere Wirkstoffe Dosierung, Applikation nicht gemäß Zulassung von Burosumab
A3	**Komparator**	Andere Wirkstoffe
A4	**Endpunkte nicht entsprechend E4**	Studien, bei denen ausschließlich Surrogat-Parameter evaluiert werden
A5	**Studiendesign nicht entsprechend E5**	Nicht-randomisierte, kontrollierte Studien
A6	**Studiendauer nicht entsprechend E6**	< 24 Wochen
A7	**Publikationstyp nicht entsprechend E7**	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Kongress-Poster Andere Sprache als Deutsch oder Englisch Bereits identifizierte Publikation ohne neue inhaltliche Informationen (Dublette)

Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Unterlagen

Nicht zutreffend.

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.

Obwohl es sich bei Burosumab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, wurde eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche beschränkte sich auf publizierte Ergebnisse aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel und erfolgte am 06.10.2020 über die Suchoberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE. Weiterhin fand eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken statt.

Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Anhang 4-B detailliert beschrieben und dokumentiert. Für die Suche wurden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels Burosumab in Kombination von Freitext und Begriffen der *Medical Subject Headings* (MeSH) verwendet. Eine Jahreseinschränkung wurde nicht vorgenommen

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.

Zusätzlich zu der systematischen Literaturrecherche wurde eine weitere Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Diese hat zum Ziel, alle klinischen Studien, die sich für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab in der Indikation Erwachsene mit XLH eignen, zu identifizieren und beinhaltet sowohl alle abgeschlossenen als auch abgebrochenen sowie laufende Studien.

Die Suche wird in den oben aufgeführten Studienregistern clinicaltrials.gov, *WHO International Clinical Trials Registry Plattform* (WHO ICTRP), *EU Clinical Trials Registry* (EU-CTR), Suchportal der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister im Anhang 4-B getrennt dargestellt.

Die Suche wurde am 06.10.2020 durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

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

[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

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.

Des Weiteren erfolgte eine Recherche auf der Internetseite des G-BA, um weitere Studien, die den Kriterien in Abschnitt 4.2.2 entsprechen, zu identifizieren. Die Suche wurde am 06.10.2020 durchgeführt. Für das hier zu bewertende Arzneimittel Burosumab wurde jedoch keine weitere Studie identifiziert, die den zuvor genannten Kriterien entsprach.

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 Literaturrecherche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Zunächst wurden die Titel und Abstracts der gefundenen Treffer gescreent und anhand der in Abschnitt 4.2.2 dargelegten und vordefinierten Kriterien selektiert. Von den verbleibenden Studien wurde der Volltext betrachtet, tabellarisch aufgelistet und entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Eine Abweichung von den vordefinierten Kriterien wurde entweder in einem abschließenden Konsensverfahren oder durch eine dritte unabhängige Person geklärt und entsprechend dokumentiert.

Die Ergebnisse der Studienselektion aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.1.1.3 aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Für das Krankheitsbild X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) bei Erwachsenen liegt eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase III-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Burosumab vor. Dementsprechend wird

in dem vorliegenden Dossier eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene dargestellt.

Zur Bewertung der Aussagekraft wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial zunächst auf Studienebene als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss daran wird jeder Endpunkt einzeln bewertet.

Die Ergebnisse der Analysen der RCT sind in Anhang 4-F dokumentiert.

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.

Das Design und die Methodik der Studien, die in dieser Nutzenbewertung zum Ableiten des Zusatznutzens herangezogen werden, sind in Abschnitt 4.2.5.1 und in Abschnitt 4.3.1 detailliert beschrieben. Da nur randomisierte kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung in Betracht gezogen werden, erfolgt die Bewertung anhand der *Concolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Vorgaben (Items 2b-14). Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien werden dagegen nicht berücksichtigt

[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.

UX023-CL303 (Patienten mit XLH 18-65 Jahre)

Von allen Studienteilnehmern wurden folgende Charakteristika vor Studienbeginn erhoben:

Allgemeine Patientencharakteristika

Alter (Erwachsene mit XLH: ≥ 18 und ≤ 65 Jahre)
Geschlecht
Ethnie
Körpergröße, Gewicht, BMI

Krankheitsspezifische Charakteristika

Auftreten erster XLH-Symptome
Schmerz
Zeitpunkt der XLH-Diagnose, *PHEX*-Mutation
XLH-bedingte Folgeerkrankungen und medizinische Eingriffe
Vorherige Therapien

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

In der Studie UX023-CL303, die für die Nutzenbewertung von Burosumab in der Indikation Erwachsene mit XLH herangezogen wird, wurden verschiedene Aspekte der Morbidität und Sicherheit erhoben. Da es sich bei XLH um eine schwerwiegende chronische Erkrankung handelt, die potenziell nicht tödlich verläuft, wird in der Studie UX023-CL303 die Mortalität anhand der schweren unerwünschten Ereignisse erhoben und deshalb nicht gesondert dargestellt.

Morbidität

Serumphosphat

- *Serumphosphat (mg/dl)*
- *Serumphosphat Prozentsatz erreichter Normwert* (≥ 2,5 mg/dl)

Gehfähigkeit

- *6-Minuten-Gehdistanz Test* (*6MWT*) in Metern
- *6MWT - Prozentsatz*

Steifheit und physische Funktion

- *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (*WOMAC*) *Steifheit*
- *WOMAC Physische Funktion*

Schmerzerhebung

- *Brief Pain Inventory* (*BPI*) *Schlimmster Schmerz*
- *BPI Schmerzintensität*
- *BPI Schmerzinterferenz*

Fatigue

- *Brief Fatigue Inventory* (*BFI*) *Schlimmste Fatigue*
- *BFI Globale Fatigue*

Erfassung von Therapieeffekten

- *Patient Global Impression of Improvement* (*PGI-I*)

Sicherheit

- Gesamtrate *unerwünschte Ereignisse* (UE)
- Gesamtrate *schwerwiegende UE*
- Gesamtrate *UE* Grad 3 und 4
- *UE*, die zum Studienabbruch führen
- Todesfälle

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte und die Validität der verwendeten Messinstrumente diskutiert:

Mortalität

Bei Mortalität handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, der jedoch in diesem Dossier nicht einzeln dargestellt wird. Dies beruht darauf, dass XLH zwar eine schwere chronische Erkrankung ist, die zu lebenslangen Folgeerkrankungen führt, aber nicht direkt tödlich verläuft. Zudem führt die Applikation von Burosumab ebenfalls nicht zu einer erhöhten Sterblichkeitsrate. Aufgrund dessen wird die Mortalität anhand der schweren unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

Serumphosphat-Konzentration (mg/dl) und Prozentsatz erreichter Normwert

Die XLH ist eine seltene genetisch bedingte chronische Multisystemerkrankung mit einem komplexen Krankheitsbild, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestiert und zu lebenslangen schweren Beeinträchtigungen führt. Das Hauptkennzeichen dieser Erkrankung stellt ein chronischer Phosphatverlust dar, der durch eine vermehrte Expression des FGF23 hervorgerufen wird. FGF23 inhibiert die Transkription des Natrium-Phosphat-Kotransportersystems (NaPi-IIa und -IIc) und hemmt dadurch die Rückresorption von Phosphat über die proximalen Nierentubuli [16]. Zusätzlich inhibiert es die Synthese von $1,25(OH)_2$-Vitamin D (Calcitriol) und stimuliert dessen Katabolismus, wodurch die Resorption von Kalzium und Phosphat in das Knochenskelett stark reduziert wird und eine verminderte Knochenmineralisierung zur Folge hat. Die Auswirkungen der chronischen Hypophosphatämie sind umfangreich. Neben einer lebenslangen Beeinträchtigung des stetig stattfindenden Prozesses der Knochenremodellierung, führt der chronische Phosphatverlust zu Osteomalazie, Skelettdeformationen, Knochenschmerzen, Frakturen/Pseudofrakturen und Enthesopathien. Des Weiteren leiden die Patienten bereits in jungen Jahren an stark ausgeprägter Arthrose, Fatigue, Steifheit und Muskelschmerzen.

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist keine den Pathomechanismus adressierende Therapieoption für Erwachsene vorhanden, die zu einer langfristigen Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration, dem primären Therapieziel bei XLH, führt [17]. Trotz langjähriger Einnahme von Phosphat und aktivem Vitamin D, das laut der einzig verfügbaren S1-Leitlinie bei Kindern als Therapie empfohlen wird, können daher die Folgen der schweren Multisystemerkrankung nicht verhindert werden [1].

Eine Vermeidung des renalen Phosphatverlusts und der damit assoziierten Erhöhung der Serumphosphat-Konzentration führen dagegen zu einer verbesserten Knochenmineralisierung, reduzieren die Ausprägungen der Osteomalazie, vermindern das Auftreten von Frakturen/Pseudofrakturen und reduzieren die damit verbundenen starken Knochen- und Gelenkschmerzen und ausgeprägte Fatigue [18, 19]. Eine niedrige Serumphosphat-

Konzentration kann daher durch die Patienten direkt wahrgenommen werden und stellt deshalb bei der Erkrankung XLH einen validen patientenrelevanten Endpunkt da.

Die *Serumphosphat-Konzentration* wurde sowohl zu Baseline als auch zu Woche 1, 2, 6, 10, 14, 18, 22, 24, 26, 28, 34, 36, 46, 48, 60, 70, 72, 84, 94, 96 und alle 12 Wochen in der Extensionsphase II (Woche 97 -≤ 149) nach einer Fastenzeit von mindestens 8 h über Nacht gemessen. Zusätzlich wurde der prozentuale Anteil an Studienteilnehmern bestimmt, die nach Woche 24 eine *Serumphosphat-Konzentration* von ≥ 2,5 mg/dl erreichten. Aufgrund der fluktuierenden Serumphosphat-Konzentrationen, die mit dem circadianen Rhythmus assoziiert sind, sollten die Blutproben morgens möglichst jeweils zur gleichen Uhrzeit entnommen werden. Die Auswertung erfolgte verblindet durch ein zentrales Labor. Aufgrund dessen ist die Validität dieses patientenrelevanten Endpunkts zu jeder Zeit gegeben.

Gehfähigkeit: 6-Minuten-Gehdistanz Test

Die starken Knochendeformationen, die ausgeprägte Arthrose und Osteomalazie mit einhergehenden Knochenschmerzen, Pseudofrakturen und Steifheit führen bei Erwachsenen mit XLH zu einer erheblichen Einschränkung in der körperlichen Belastbarkeit. Zusätzlich treten aufgrund der über das gesamte Leben bestehenden chronischen Hypophosphatämie Kraft- und Gleichgewichtsstörungen auf. Die damit einhergehenden körperlichen Behinderungen führen nicht nur zu einer geringeren körperlichen Belastbarkeit, sondern auch zu massiven Einschränkungen im Alltag. In einer online Interviewstudie, die 18 XLH-Patienten einschloss, berichteten alle Studienteilnehmer von einer deutlichen Einschränkung der physischen Funktion insbesondere über Schwierigkeiten beim Gehen [20]. Eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit unter der Burosumab-Therapie stellt somit bei XLH einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die Messung der motorischen Funktion ist sehr komplex, da sich diese aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt. Fachexperten von der *Osteoarthritis Research Society International (OARSI)* und dem *Outcome Measures in Rheumatology and Clinical Trials* haben deshalb ein Konsensusstatement entwickelt, das eine Zusammenstellung von Tests beinhaltet, die die motorische Funktion von Patienten mit Arthrose in klinischen Studien am besten abbildet [21]. Diese ausgewählten Tests ermöglichen es, den Behandlungserfolg bei Arthrose konsistent und zuverlässig zu messen. Zu dieser Zusammenstellung an validierten Tests zählt der *6MWT*, der in der Studie UX023-CL303 verwendet wurde, um den Einfluss der Burosumab-Therapie auf die körperliche Funktion bei Erwachsenen mit XLH zu analysieren. Hierbei muss der Patient auf einer vorab abgemessenen Strecke kontinuierlich 6 Minuten gehen. Anschließend wird die zurückgelegte Gesamtstrecke in Metern gemessen. Um eine möglichst hohe Validität zu gewährleisten, wird der Test von vorab geschultem klinischen Personal (bevorzugt lizensierte Physiotherapeuten) auf Basis der *American Thoracic Society Guidelines* (ATS) durchgeführt [22]. Neben der tatsächlichen Gesamtdistanz, die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegt wurde, wurde auch der Prozentsatz an Patienten kalkuliert, die eine vorausgesagte Distanz, normiert auf Alter, Geschlecht und Größe, innerhalb von 6 Minuten bewältigten. Die vorausgesagte Distanz basiert auf der Publikation von Gibbons et al. und beruht auf einem gesunden Patientenkollektiv, das aus 88 Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 80 Jahren

besteht [23]. In dieser Studie wurden Referenzwerte für die in 6 Minuten zurückgelegte Distanz basierend auf den Altersspannen 20-40 Jahre, 41-60 Jahre und 61-80 Jahren entwickelt. Der 6MWT wurde, soweit möglich, sowohl zu Studienvisite 1 als auch zu Baseline sowie Woche 12, 24, 36, 48, 72, 96 und alle 24 Wochen in der Extensionsphase II (Woche 97 -≤ 149) durchgeführt.

Steifheit und physische Funktion: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

Zu einer der häufigsten Folgeerkrankungen, die durch die stark ausgeprägten Skelettdeformationen und die chronische Hypophosphatämie verursacht werden, zählt das frühe Einsetzen von Arthrose bei erwachsenen XLH-Patienten. Die dadurch hervorgerufene Steifheit sowie Abnahme der Bewegungsfähigkeit und Alltagsaktivität führen zu einer starken Einschränkung der Patienten im Alltag. Dies wird auch anhand einer online Interviewstudie ersichtlich, an der 18 XLH-Patienten teilgenommen haben [20]. Sowohl die Steifheit als auch eine verminderte physische Funktion zählten hierbei zu den Hauptsymptomen der Erkrankung, die die Studienteilnehmer berichteten. Die hohe Inzidenz von Arthrose zeigt sich auch anhand der Charakteristika der Studienpopulation der Studie UX023-CL303. Bereits 35 % der 18-35-jährigen sind hiervon betroffen, wobei sich die Anzahl bei den 30-49-jährigen mit 74 % mehr als verdoppelt [3]. Aufgrund dessen stellt eine Abnahme der Steifheit und Einschränkung der physischen Funktion, die direkt durch die Erwachsenen mit XLH wahrgenommen werden kann, einen patientenrelevanten und validen Endpunkt dar.

Der WOMAC-Fragebogen (WOMAC LK3.1) zählt zu den bei Hüft- und Kniearthrose am häufigsten verwendeten krankheitsspezifischen Messinstrumenten, und wurde durch das Komitee von *Outcome Measures in Rheumatology Arthritis Clinical Trials* (OMERACT) bei Arthrose empfohlen [24, 25]. Des Weiteren wird dieser Fragebogen bei anderen muskuloskelettalen Erkrankungen wie z. B. Rückenschmerzen, rheumatoider Arthritis, systemischer Lupus Erythematodes und Fibromyalgie eingesetzt. Ziel dieses patientenberichteten Fragebogens ist es, spezifisch die durch Arthrose in den unteren Extremitäten hervorgerufenen Dysfunktionen und Schmerzen zu erfassen. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 24 Items und unterteilt sich in die 3 Domänen Steifheit (2 Fragen), physische Funktion (17 Fragen) und Schmerzen (5 Fragen). Während die Domäne *WOMAC Steifheit* das Ausmaß der Steifheit nach dem ersten Gehen am Tag sowie im Verlauf des Tages misst, adressiert die Domäne *WOMAC Physische Funktion* u.a. die Treppennutzung, das Aufstehen, Laufen, Sitzen und Haushaltstätigkeiten. Die Domäne *WOMAC Schmerz* evaluiert dagegen den Schmerz während des Gehens, der Treppenbenutzung, im Bett, sitzend oder liegend. Zum Messen des Ausmaßes von Arthrose auf die Steifheit und physische Funktion wurde die Likert-Skala von 0 bis 4 verwendet (keine, milde, moderate, schwere und extreme Auswirkung). Dabei werden für jede Domäne die Werte der Antwortmöglichkeiten addiert, so dass sich verschiedene Spannweiten für die einzelnen Domänen ergeben (Steifheit 0-8 Punkte, Physische Funktion 0-68 Punkte, Schmerz 0-20 Punkte). Ein höherer Score indiziert dabei eine höhere Ausprägung an Steifheit, funktioneller Beeinträchtigung sowie Schmerz. Die Scores

werden anschließend auf einer metrischen Skala von 0-100 (*normalised units*, normierte Einheiten, nu) normiert, wobei 0 den besten Gesundheitszustand reflektiert und 100 den schlechtesten [26]. Der Fragebogen wurde sowohl zu Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72 und 96 erhoben, sowie alle 24 Wochen in der Extensionsphase-II (Woche 97 -≤ 149). Bis einschließlich Woche 24 waren die Studienteilnehmer, das Studienpersonal und die Prüfärzte gegenüber der Behandlung verblindet. Der Fragebogen enthält eine detaillierte Anleitung, so dass kein weiteres Training der Studienteilnehmer notwendig war.

Klinische Relevanzschwellen (MID) des WOMAC sind für Patienten mit Arthrose etabliert, jedoch nicht spezifisch für XLH entwickelt worden. In der Validierungsstudie für WOMAC spezifische MIDs wurde für die Domäne *WOMAC Physische Funktion* eine Abnahme des Scores um mindestens 9,3 normierte Einheiten (*normalised units* = nu) und bei der Domäne *WOMAC Steifheit* eine Abnahme des Scores um mindestens 10 nu als klinisch bedeutsame Veränderung (*minimally important difference*) definiert [27, 28]. Hierbei handelt es sich jeweils um die mittlere Änderung der entsprechenden WOMAC-Skala, die von Patienten mit Hüft- und Kniearthrose als Verbesserung in der Beeinträchtigung wahrgenommen werden kann.

Sowohl die Kontentvalidität als auch andere Voraussetzungen der *Food and Drug Administration* (*FDA) Guidance* wurden hinsichtlich der Übertragbarkeit auf XLH evaluiert und validiert [29]. Somit stellt der *WOMAC*-Fragebogen ein valides Messinstrument dar, um die Ausprägungen von XLH auf den patientenrelevanten Endpunkt Steifheit und körperliche Funktion zu beurteilen. Zudem wurde, aufgrund der hohen Inzidenz von Arthrose bei XLH, der Fragebogen bereits als valides Messinstrument bei Patienten mit XLH angesehen [20]. Die Validität und Übertragbarkeit auf die Erkrankung XLH wurde zudem in der Online-Studie UX023-CL001, die sowohl Kinder als auch Erwachsene mit XLH einschloss, bestätigt [30].

Schmerz: Brief Pain Inventory (BPI)

Chronische Knochen- und Gelenkschmerzen stellen aufgrund der ausgeprägten Knochendeformationen, Osteomalazie, Arthrose, Enthesopathien sowie der häufig auftretenden Frakturen und Pseudofrakturen die Hauptbeschwerden von XLH-Patienten dar und führen zu einer lebenslangen starken Beeinträchtigung im Alltag und der Lebensqualität. Deshalb ist neben dem Erreichen einer *Serumphosphat-Konzentration* im unteren Normbereich die Schmerzreduktion ein weiteres Therapieziel bei XLH. Da eine Veränderung des *BPI* direkte Auswirkungen auf das Wohlbefinden von XLH-Patienten hat, handelt es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Der Endpunkt Schmerz wurde anhand der Kurzform des *Brief Pain Inventory* (*BPI*) erhoben, ein patientenberichteter Fragebogen, der den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden abfragt. Dieser Fragebogen wurde ursprünglich zur Evaluation des Schmerzes von Krebspatienten entwickelt, ist mittlerweile jedoch auch für nicht-tumorbedingte Schmerzen aufgrund von Arthrose sowie bei Rückenschmerzen und bei XLH etabliert und validiert [29, 31]. In dem Fragebogen wird anhand von vier Items die Schmerzintensität mit einer 11-Punkte-Skala

(0 = kein Schmerz bis 10 = Schlimmster Schmerz, den man sich vorstellen kann) ermittelt (Frage 3-6: *BPI Schlimmster Schmerz*, *BPI Durchschnittlicher Schmerz*, *BPI Geringster Schmerz* und *BPI Derzeitiger Schmerz*). Zusätzlich wird die Schmerzinterferenz anhand von 7 Items adressiert (9A-9G). Die Auswertung erfolgt ebenfalls anhand einer 11-Punkte-Skala und reicht von 0 (keine Interferenz) bis 10 (stärkste Interferenz). Die Schmerzinterferenz bezieht sich hierbei auf die Beeinträchtigung bei der Ausführung von Alltagsaktivitäten (Gehfähigkeit, Schlaf, Stimmung, Lebensqualität, generelle Aktivitäten, Arbeit und Beziehungen zu anderen).

In der Studie UX023-CL303 wurde die Frage 3 *BPI Schlimmster Schmerz* als sekundärer Endpunkt einzeln erhoben, da dies den ursprünglichen Stratifizierungsfaktor darstellt. Die anderen Items wurden dagegen zusätzlich deskriptiv ausgewertet. Die Frage 3 wurde sowohl bei der ersten Studienvisite als auch in den letzten 7 Tagen vor Studienbeginn (Baseline-Wert) anhand eines Patiententagebuchs erhoben. Der Baseline-Wert setzte sich aus dem Mittelwert des Scores der 7-tägigen Messung und des zu Baseline ermittelten Scores zusammen. Die Messungen fanden ebenfalls zu Woche 12, 24, 36, 48, 72 und 96 statt. Zusätzlich wurde die Schmerzintensität anhand der Fragen 3-6 des *BPI*-Fragebogens bestimmt (schlimmste, geringste, durchschnittliche und aktuelle Intensität). Diese Domäne wurde, wie bereits beschrieben, ebenfalls anhand eines Patiententagebuches in einem Zeitraum von 7 Tagen vor der jeweiligen Messung sowie zu Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72 und 96 evaluiert. Hierfür wurde für jede der 4 Fragen der Mittelwert aus dem Score der 8-tägigen Messung, die sich aus einer 7-tägigen Messphase vor dem jeweiligen Messpunkt und dem eigentlichen Messpunkt zusammensetzte, gebildet. Die Schmerzinterferenz wurde anhand der Fragen 9A – 9G innerhalb der letzten 24 Stunden zu Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72 und 96 ermittelt und der Mittelwert der einzelnen Scores für jeden Messpunkt gebildet. Zwei Fragen des *BPI*-Fragebogens wurden in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben, da diese separat im Patiententagebuch evaluiert wurden. Hierzu zählen die Einnahme von Schmerzmitteln (Frage 7) und die Linderung der Schmerzen durch die Schmerztherapie (Frage 8). Eine Einweisung der Studienteilnehmer oder der auszuwertenden Personen war bei dem *BPI* Fragebogen nicht notwendig, da dieser selbsterklärend ist. Der Endpunkt *BPI* stellt somit einen validen und patientenrelevanten Endpunkt bei XLH dar.

Klinische Relevanzschwellen (MID) des *BPI* wurden bereits in klinischen Studien anhand von großen Kohorten validiert, sind jedoch auf Patienten mit chronischen Schmerzen verursacht durch Neuropathien, Herpes Zoster Neuralgien, Fibromyalgien und Arthrose beschränkt. Für XLH liegt bis zum heutigen Tag keine spezifische Validierung vor, aufgrund der stark ausgeprägten chronischen Knochen- und Gelenkschmerzen kann jedoch angenommen werden, dass die MIDs auch auf Erwachsene mit XLH übertragen werden können. Der kleinste relevante Unterschied (*minimal important difference*, MID), der von einem Patienten wahrgenommen werden kann, ist eine Abnahme des Scores *BPI Schlimmster Schmerz* um mindestens 15 %, wobei eine Abnahme um 30 % eine für den Patienten bedeutsame Abnahme des chronischen Schmerzes darstellt.

Fatigue: Brief Fatigue Inventory (BFI)

Neben Skelettdeformationen ist die XLH ebenfalls durch Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates gekennzeichnet und führt neben einer beeinträchtigten Muskelkraft zu einer ausgeprägten Fatigue [32]. Infolgedessen leiden die XLH-Patienten an erheblichen Einschränkungen der physischen Aktivität sowie der Lebensqualität und können nur in eingeschränktem Maße einem normalen Alltag bzw. Arbeitsalltag nachgehen [33]. Hinsichtlich der Erkrankung XLH stellt Fatigue somit einen Endpunkt dar, der direkt von den Erwachsenen wahrgenommen werden kann und wird daher als patientenrelevant klassifiziert.

Der Fragebogen *Brief Fatigue Inventory* (BFI) ist ein patientenberichteter Fragebogen, der zwei Dimensionen, die Schwere der Fatigue sowie den Einfluss der Fatigue auf das alltägliche Leben innerhalb der letzten 24 Stunden, misst. Die Schwere der Fatigue wird anhand von 3 Items abgefragt und dient der Messung des schwersten, gewöhnlichen und aktuellen Schweregrads, gemessen an jeweils einer Skala von 0 bis 10, wobei ein höherer Wert eine größere Einschränkung reflektiert. Der Einfluss der Fatigue auf das alltägliche Leben wird anhand von 6 Items (Aktivität, Stimmung, Gehfähigkeit, Arbeit, Beziehungen zu anderen und Lebensfreude) ebenfalls mit einer Skala von 0 bis 10 erfasst. Die Schwere der Fatigue wurde sowohl zu Baseline als auch zu Woche 12, 24, 36 und 48 anhand des Patiententagebuchs erhoben. Die Studienteilnehmer wurden hierfür jeweils 8 Tage vor der Studienvisite von einem Studienkoordinator telefonisch an das Ausfüllen des Fragebogens erinnert. Des Weiteren wurde der gesamte Fragebogen zu Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72 als auch Woche 96 abgefragt. Um das Ausmaß der Schwere der Fatigue zu bestimmen, wurde von jeder Frage der Mittelwert aus den Messungen 7 Tage vor Studienvisite sowie dem Tag der Studienvisite gebildet. Die Domäne *BFI Globale Fatigue* (Frage 1-3 sowie Frage 4A-F) berechnet sich dagegen aus dem Mittelwert der 9 Items am jeweiligen Tag der Studienvisite. Ursprünglich wurde dieser Fragebogen zur Messung der Fatigue bei Krebs und der Behandlung von Krebs entwickelt, wurde aber auch bei Erkrankungen des Bewegungsapparats wie z. B. Arthrose und rheumatoider Arthritis eingesetzt [34-37]. Aufgrund der hohen Inzidenz von Arthrose (74 % der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303) bei Erwachsenen mit XLH stellt dieser Fragebogen daher ein valides Messinstrument dar, den Einfluss von XLH und den damit einhergehenden Folgeerkrankungen auf das Ausmaß und den Schweregrad der Fatigue bei XLH-Patienten zu untersuchen [3].

Erfassung von Therapieeffekten: Patient Global Impression of Severity/Improvement (PGI-S, PGI-I)

Der *Patient Global Impression of Severity/Improvement* (*PGI-S, PGI-I*) ist ein patienten-berichteter Fragebogen, der die subjektive Wahrnehmung eines Patienten bezüglich des Therapieerfolgs misst. Da dieser Endpunkt die individuelle Wahrnehmung eines Patienten widerspiegelt, handelt es sich hierbei, laut G-BA Kriterien, um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Der *PGI-S*- bzw. *PGI-I*-Fragebogen ist ein bei Patienten mit chronischen Schmerzen häufig in klinischen Studien eingesetztes Messinstrument [38]. Bei dem *PGI-I* wird die Verbesserung

des Gesundheitszustandes anhand einer kategorischen 7-Punkte-Skala, die von sehr stark verbessert bis sehr stark verschlechtert reicht, ermittelt. Die subjektive Wahrnehmung der Krankheitsschwere (*PGI-S*) wird dagegen mit einer kategorischen 4-Punkte-Skala ermittelt, die von 1 (normal) bis 4 (schwer) reicht.

Zu Baseline wurde nur der *PGI-S* eingesetzt, um die patientenindividuelle Wahrnehmung der Krankheitsschwere zu bestimmen. Zu Woche 12, 24, 36 und 48 erfolgte dagegen die Evaluation anhand des *PGI-I*, um die Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes während der Behandlung zu analysieren.

Sicherheit

Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) ab dem Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis einschließlich 12 Tage nach der letzten Gabe der Prüfsubstanz aufgezeichnet. Jedoch wurden nur die therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse (*TEAEs*) ausgewertet. Diese sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die nach der Verabreichung der Prüfsubstanz zum ersten Mal auftraten oder sich verschlimmerten.

Bei jeder Studienvisite oder Hausvisite wurden die Studienteilnehmer nach den, seit der letzten Visite neu aufgetretenen oder andauernden, unerwünschten Ereignisse (*UEs*) befragt und fanden sowohl in der Placebo-Gruppe als auch in der Burosumab-Gruppe statt. Zeitgleich wurden auch die Begleitmedikationen sowie zusätzliche Therapien erfasst. Hierbei wurde besonders darauf geachtet, dass die Dosis der Schmerzmedikation über die gesamte Studiendauer konstant gehalten wurde.

Schwere der UEs
Die Einteilung der UEs erfolgte anhand von *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE*)*. Für den Fall das eine Einstufung anhand dieser Kriterien nicht möglich war, wurden die UEs anhand folgender Kriterien als mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich oder tödlich eingestuft.

- Mild (Grad 1): Hierzu zählen alle Anzeichen von Symptomen, die leicht tolerierbar sind und nur geringe Reizungen verursachen und zu keiner Einschränkung in der allgemeinen Aktivität des Patienten führen. Zudem ist keine ärztliche Behandlung notwendig, da diese nur vorübergehend auftreten.
- Moderat (Grad 2): *UEs* die zu einem geringen Maß an Unwohlsein oder Besorgnis führen und den Patienten im Alltag möglicherweise einschränken und die körperliche Funktion beeinträchtigen, aber durch einfache therapeutische Maßnahmen verbessert werden können.
- Schwer (Grad 3): Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Alltagsaktivitäten sowie Beeinträchtigung der Studienteilnehmer führen und eine systemische Therapie oder anderweitige Behandlung erfordern.
- Lebensbedrohlich (Grad 4): UEs, bei denen der Studienteilnehmer dem Risiko ausgesetzt wird zu sterben oder *UEs*, die zu Behinderungen führen.
- Tödlich (Grad 5): *UEs*, die zum Tod von Studienteilnehmern führen.

Kausalität der UEs
Anhand folgender Kategorien wurde vom Prüfarzt der Zusammenhang zwischen unerwünschten Ereignissen und der Prüfsubstanz ermittelt:

- Nichtzusammenhängend: *UEs*, die ohne jeglichen Zweifel, definitiv nicht mit der Studienmedikation oder dem Verfahren im Zusammenhang stehen.
- Wahrscheinlich nicht zusammenhängend: *UEs*, deren Zusammenhang mit der Prüfsubstanz oder dem Verfahren eher zweifelhaft ist.
- Möglicherweise zusammenhängend: *UEs*, die möglicherweise mit der Prüfsubstanz oder dem Verfahren in Zusammenhang stehen.
- Mutmaßlich zusammenhängend: *UEs*, bei denen ein Zusammenhang mit der Verabreichung der Prüfsubstanz oder dem Verfahren möglich ist.
- Definitiv zusammenhängend: *UEs*, die eindeutig mit der Prüfsubstanz oder dem Verfahren assoziiert sind.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
Zu den SUEs oder unerwarteten schweren Nebenwirkungen zählen folgende Ereignisse:

- Tod
- Lebensbedrohliches *UEs*
- *UEs*, die eine Hospitalisierung erfordern oder einen Krankenhausaufenthalt verlängern
- Persistierende oder signifikante Einschränkung oder Behinderung (wesentliche Beeinträchtigung der normalen Lebensfunktion)
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler

Hospitalisierungen, die bereits vor Studienbeginn geplant waren, wurden nicht als schweres *UE* eingestuft. Dagegen wurden Hospitalisierungen, die, nachdem die Rekrutierungsphase bereits abgeschlossen war, aber aufgrund von Vorerkrankungen notwendig waren, als schweres *UE* eingestuft.

Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht tödlich oder direkt lebensbedrohlich verliefen, oder eine Hospitalisierung zur Folge hatten, werden als schweres *UE* angesehen, sobald, basierend auf medizinischen Beurteilungen, diese den Patienten gefährdeten, oder eine medizinische Maßnahme oder Operation benötigt wurde, um die oben aufgeführten schweren *UEs* zu vermeiden.

Entsprechend der Vorgaben des G-BA werden im vorliegenden Nutzendossier *UEs* und *SUEs* sowohl als Gesamtraten als auch aufgeteilt nach Systemorganklassen (*SOC*) bzw. *Preferred Terms* (*PT*) dargestellt. Da durch den Endpunkt Sicherheit eine Verringerung von Nebenwirkungen beurteilt werden kann, handelt es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Expositionszeiten

Behandlungsphase (Woche 0-24)

Burosumab

Alle Erwachsenen der Burosumab-Gruppe erhielten die 24-wöchige im Studienprotokoll spezifizierte Behandlung mit Burosumab und wurden vollständig in die Analysen einbezogen. Die durchschnittliche Expositionszeit mit Burosumab lag bei 168,1 Tage. Bezogen auf die Gesamtzeit der Exposition aller Studienteilnehmer während der doppelblinden Phase der Studie, ist dies gleichzusetzen mit einer Expositionszeit von 31,30 Jahren. Die mediane Dosis an Burosumab betrug in dieser Zeit 1,0 mg/kg KG. Aufgrund einer erhöhten *Serumphosphat-Konzentration* (> 4,5 mg/dl) wurde bei 5 Patienten (5/68) die Verblindung aufgehoben. Dies betraf jedoch lediglich die Verblindung des Prüfarztes. Aufgrund der erhöhten *Serumphosphat-Konzentration* wurde anschließend die Burosumab-Dosis auf 0,5 mg/kg KG gesenkt. Bei einem dieser 5 Studienteilnehmer war eine weitere Dosisreduktion notwendig.

Placebo

Alle Erwachsenen der Placebo-Gruppe erhielten die 24-wöchige im Studienprotokoll spezifizierte Behandlung mit Placebo und wurden vollständig in die Analysen einbezogen. Die Expositionszeit gegenüber der Prüfsubstanz, lag ähnlich wie bei der Burosumab-Gruppe, durchschnittlich bei 167,9 Tage. Die Gesamtzeit der Exposition, bezogen auf alle Studienteilnehmer, betrug während der doppelblinden Phase 30,34 Jahre.

Einhaltung der im CSR vorgeschriebenen Behandlung

Burosumab bzw. Placebo wurde durch geschultes Personal entweder bei Hausbesuchen oder Klinikvisiten verabreicht. Bei 7,3 % (n=5) der Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe wurde innerhalb der 24-wöchigen Studienphase der Prüfarzt aufgrund einer erhöhten *Serumphosphat-Konzentration* entblindet (mind. 4,5 mg/dl). Bei 4 der 5 Studienteilnehmer wurde die Burosumab-Dosis daraufhin auf die Hälfte reduziert, bei einem Studienteilnehmer war dagegen zusätzlich eine weitere Dosisreduktionen notwendig. Darüber hinaus verpassten in der Placebo-Gruppe zwei Studienteilnehmer die Verabreichung der Prüfsubstanz.

Verwendete statistische Methoden

Full Analysis Set (FAS)

Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde die FAS-Population verwendet, die dem primären Analyseset entspricht und alle Patienten beinhaltet, die während der doppelblinden Phase der Studie mindestens einmal die Prüfsubstanz verabreicht bekommen hatten. Die klinische Relevanz wurde *post-hoc* anhand von Hedges´g berechnet.

Um beim multiplen Testen *die Family-Wise Error Rate* (FWER) zu einem Signifikanzniveau von α=0,05 zu kontrollieren, wurde für die drei sekundären Wirksamkeitsendpunkten die

Hochberg-Adjustierung angewendet (*BPI Schlimmster Schmerz, WOMAC Steifheit und WOMAC Physische Funktion*) unter $\alpha = 0,05$. Laut Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitssystem (IQWiG) ist dies jedoch für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher in dem vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt [5].

Für jeden Endpunkt werden adäquate Effektschätzer mit dem dazugehörigen 95%-KI und p-Werten anhand von geeigneten statistischen Tests und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ dargestellt.

Umgang mit fehlenden Werten

Fehlende Werte wurden, falls nicht anders spezifiziert, auch als fehlend behandelt. Bei den Endpunkten, bei denen die Änderung zu Baseline evaluiert wurde, wurden nur die Studienteilnehmer mit in die Analysen aufgenommen, bei denen sowohl ein Baseline- als auch ein Post-Baseline-Wert vorhanden war. Abhängig von der Anzahl an fehlenden Werten wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt und die fehlenden Werte anhand folgender Methoden imputiert:

- *Modified Baseline Observation Carried Forward* (mBOCF)
- *Baseline Observation Carried Forward* (BOCF)
- *Last Observation Carried Forward* (LOCF)

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. 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.

[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.
[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.

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.

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.

Sensitivitätsanalyse aufgrund der fehlerhaften Stratifizierung zu Studienbeginn

In der Studie UX023-CL303 wurden sowohl für den primären Endpunkt *Serumphosphat-Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 2,5 mg/dl)* als auch für die drei sekundären Endpunkte *BPI Schlimmster Schmerz, WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Ursprünglich sollte die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 anhand der Frage 3 *Brief Pain Inventory* (*BPI) Schlimmster Schmerz* des patientenberichteten Fragebogens *BPI* und der Region erfolgen. Hierfür wurde der Schmerz anhand eines Patiententagebuchs 7 Tage vor der Baseline-Visite sowie am Tag der Visite mit einer verkürzten Form des Fragebogens *BPI* bestimmt. Die verkürzte Form des Fragebogens enthielt die Fragen 3-6 der ursprünglichen Version. Da Frage 1 (Vorhandensein von Schmerzen, die sich von Alltagsschmerzen unterscheiden) und Frage 2 (Lokalisation der Schmerzen) nicht mit aufgeführt wurden, erfolgte eine neue Nummerierung der einzelnen Items, so dass Frage 3 (*BPI Schlimmster Schmerz*) als Frage 1 klassifiziert wurde und Frage 5 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) als Frage 3. Das für die Stratifizierung verwendete *Interactive web response system* (IWRS) war jedoch nicht daran angepasst, so dass für die Stratifizierung nicht Frage 1 (*BPI Schlimmster Schmerz*) sondern Frage 3 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) verwendet wurde (Anhang 4-E 8b).

Tabelle 4- 8: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303

Ursprüngliche Nummerierung	Nummerierung im IWRS[a]	*Brief Pain Inventory*
1	-[b]	Die meisten von uns haben von Zeit zu Zeit Schmerzen (z. B. Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, bei Verstauchungen). Hatten Sie heute andere als diese Alltagsschmerzen?
2	-[b]	Schraffieren Sie in nachstehender Zeichnung die Gebiete, in denen Sie Schmerzen haben. Markieren Sie mit "X" die Stelle, die Sie am meisten schmerzt.
3	***1***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **stärksten Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
4	2	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre geringsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:
5	***3***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **durchschnittlichen Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
6	4	Kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Schmerzen Sie in diesem Moment haben.
7	-[b]	Welche Behandlungen oder Medikamente erhalten Sie gegen Ihre Schmerzen?
8	-[b]	Bitte denken Sie an die vergangenen 24 Stunden. Wieviel Schmerzlinderung haben Sie durch Behandlungen oder Medikamente erfahren? Bitte kreisen Sie die Prozentzahl ein, die am besten die Schmerzlinderung zeigt.
9 A-G	-[b]	Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Schmerzen Sie in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt haben:

[a]: IWRS: *Interactive web response system;* [b]: für die Stratifizierung wurde eine verkürzte Form des BPI-Fragebogens verwendet, der nur die Items der Domäne Schmerzintensität enthielt.

Da die Studienteilnehmerrekrutierung bereits stattfand, als der Fehler im IWRS entdeckt wurde, wurde beschlossen, mit der Stratifizierung fortzufahren. Dies wurde jedoch als Protokollabweichung im *Electronic Data Capture System* (EDC) dokumentiert. 72,4 % und 27,6 % der Studienteilnehmer wurden anhand der Stratifizierung in die Kategorien *BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 bzw. *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0 eingeteilt. Bezogen auf den ursprünglich geplanten Stratifizierungsfaktor entsprachen 32,8 % bzw. 67,2 % der Studienteilnehmer den Kategorien *BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0. Bei 60 % der Studienteilnehmer entsprach der durchschnittliche Schmerz (*BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0) dem schlimmsten Schmerz (*BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0). Der Pearson Korrelationskoeffizient r zwischen den Gruppen betrug 0,82256 (p < 0,001) und stützt die Annahme, dass der Einfluss der fehlerhaften Stratifizierung minimal ist.

Zusätzlich erfolgten Sensitivitätsanalysen, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Für den primären Endpunkt Serumphosphat wurde der Cochran–Mantel–Haenszel-Test (CMH-Test) nach dem tatsächlichen Stratifizierungsfaktor *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (≤ 6,0 oder > 6,0) sowie *BPI Stärkster Schmerz* (≤ 6,0 oder > 6,0) und der Region adjustiert. Bei den sekundären Endpunkten *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* wurde der tatsächliche Stratifizierungsfaktor *BPI Durchschnittliche Schmerz* (≤ 6,0 oder > 6,0) als

Kovariate mit in das *Generalized estimating equations Modell* (GEE-Modell) mit aufgenommen, um eine mögliche Auswirkung der fehlerhaften Stratifizierung auf die Ergebnisse zu überprüfen. Da *BPI Schlimmster Schmerz* und *BPI Durchschnittlicher Schmerz* sich sehr ähnlich sind und eine hohe Korrelation zueinander hatten (Pearson Korrelationskoeffizient 0,82256) wurde im GEE-Modell für diesen Endpunkt die Kovariate *BPI Durchschnittlicher Schmerz* nicht mit einbezogen. Die Ergebnisse waren den primären Analysen ähnlich und bestätigen, dass die falsche Stratifizierung zu Beginn der Studie keine Auswirkung auf die Ergebnisse hat.

Für die Auswertungen der Endpunkte in der Studie UX023-CL303 wurde die primäre Analyse verwendet, die sich aus allen Studienteilnehmern zusammensetzte, die zumindest eine Dosis der Prüfsubstanz während der doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase der Studie erhielten ($N_{(Burosumab)}$ = 68; $N_{(Placebo)}$ = 66). Bei Endpunkten, die die Veränderung zu Baseline evaluierten, wurden nur die Studienteilnehmer in die Analysen mit einbezogen, von denen zumindest ein Baseline-Wert und ein Post-Baseline-Wert vorlag. Dies entspricht somit einer adäquaten Umsetzung des *Intention-To-Treat* (ITT)-Prinzips.

Sensitivitätsanalyse aufgrund fehlender Post-Baseline-Werte

In der Studie UX023-CL303 wurden generell fehlende Werte als fehlend behandelt, für den Fall, dass dies laut SAP und Studienprotokoll nicht anders spezifiziert war. Für die drei sekundären Endpunkte *BPI Schlimmster Schmerz*, *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Analysen bei fehlenden Werten zu analysieren. Hierfür wurde das Verfahren des *last observation carried forward* (LOCF), *baseline observation carried forward* (BOCF) und *modified baseline oberservation carried forward* (mBOCF) eingesetzt. Diese Analysen waren für die Endpunkte *BPI Schlimmster Schmerz*, *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* im Vergleich zu den primären Analysen sehr ähnlich und belegen somit, dass fehlende Werte keinen Einfluss auf die Analysen in der Studie haben.

Bei dem patientenberichteten Fragebogen *WOMAC* wurden außerdem fehlende Daten folgendermaßen definiert:

Falls zwei oder mehr Items der Domäne *WOMAC Schmerz*, beide Items der Domäne *WOMAC Steifheit* oder mindestens vier Items der Domäne *WOMAC Physische Funktion* fehlten, wurde die entsprechende Domäne als fehlend klassifiziert. Andernfalls wurde jedes fehlende Item durch den Mittelwert der anderen Items in der Domäne ersetzt.

Bei dem *BPI*- und *BFI*-Fragebogen wurde dagegen folgende Methode angewendet:

Falls die Bewertung eines Items fehlte, wurde dieses als fehlend definiert. Bei der Domäne *BPI Schmerzintensität*, dem *BPI Schmerzintensitätsscore* sowie den Items von *BFI Schwere der Fatigue*, die anhand eines Patiententagebuchs analysiert wurden, wurde der Baseline-Wert zu Studienvisite verwendet, falls drei oder mehr der Tagebucheinträge fehlten. Andernfalls wurden der Mittelwert der Scores vor Studienvisite sowie der Score zur Visite verwendet.

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.

Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

A priori geplante Subgruppenanalysen

Anhand der Analyse von Effektmodifikationen können Patientenkollektive identifiziert werden, die maßgeblich von einer Behandlung profitieren. In der Studie UX023-CL303 erfolgte dies anhand von präspezifizierten Subgruppenanalysen. Diese sind in Tabelle 4- 9 aufgeführt.

Tabelle 4- 9: Präspezifizierte Subgruppen

Endpunkt-Kategorie UX023-CL303	**Morbidität**						**Sicherheit**
Subgruppen präspezifiziert	Serumphosphat	BPI	WOMAC	BFI	6MWT	PGI-I	
BPI Schlimmster Schmerz (≤ 6,0 vs. > 6,0)	x	x	x	x	x	x	x
BPI Durchschnittlicher Schmerz (≤ 6,0 vs. > 6,0)	x	x	x	x	x	x	x
Region (Nordamerika/EU vs. Japan vs. Südkorea)	x	x	x	x	x	x	x
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	x	x	x	x	x	x	x
Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	x	x	x	x	x	x	x
Alter (≤ 41 Jahre vs. > 41 Jahre)	x	x	x	x	x	x	x
Verwendung von Schmerzmitteln zu Baseline (ja vs. nein)	x	x	x	x	x	x	x
Verwendung von Opioiden zu Baseline (ja vs. nein)	x	x	x	x	x	x	x

Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen

Zudem wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte die in Tabelle 4- 10 aufgeführten Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt.

Tabelle 4- 10 Post hoc definierte Subgruppen

Endpunkt-Kategorie UX023-CL303	**Morbidität**						**Sicherheit**
Subgruppen post hoc definiert	Serumphosphat	BPI	WOMAC	BFI	6MWT	PGI-I	
WOMAC Score Steifheit zu Baseline (≤ 62,5 vs. > 62,5)	x	x	x	x	x	x	x
WOMAC Score Physische Funktion zu Baseline (≤ 47,8 vs. > 47,8)	x	x	x	x	x	x	x
WOMAC Schmerzscore zu Baseline (≤ 50 vs. > 50)	x	x	x	x	x	x	x
WOMAC Gesamtscore zu Baseline (≤ 49,5 vs. > 49,5)	x	x	x	x	x	x	x
Frakturen zu Baseline (ja vs. nein)	x	x	x	x	x	x	x
6MWT zu Baseline (≤ 365m vs. > 365m)	x	x	x	x	x	x	x

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- 11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Behandlungs-gruppe**
UX023-CL303	ja	ja	abgeschlossen	**Doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase[a]:** 24 Wochen **Behandlungsfortsetzungsphase (offen, Wechsel von Placebo in die Burosumab-Gruppe):** 24 Wochen (Woche 25-48) **Extensions-Phase-I:** 48 Wochen (Woche 49-96, freiwillig) **Extensions-Phase-II:** ≤ 53 Wochen (Woche 97-149, freiwillig, nur Studienteilnehmer aus den USA)	**Doppelblinde Phase (Woche 0-24):** Intervention: Burosumab Kontrolle: Placebo **Offene Phase (ab Woche 25)** Intervention: Burosumab
[a]: Für die Wirksamkeitsanalysen werden in der Nutzenbewertung die Wochen 0-24 herangezogen, da es sich hierbei um die randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase der Studie UX023-CL303 handelt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4- 11 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.

Der Studienstatus wurde am 06.10.2020 aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4- 11 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- 12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	

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.

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: *MEDLINE*, *EMBASE* und das *Cochrane Central Register of Clinical Trials*. Die Suche wurde am 06.10.2020 durchgeführt. Die Suchkriterien sind im Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

Insgesamt wurden 121 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 67 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien. Treffer in Studienregistern wurden dabei nicht berücksichtigt, da diese bereits über die Studienregistersuche abgedeckt sind (Abschnitt 4.3.1.1.3). Über dieses systematische Vorgehen wurde 1 relevanter Treffer für die Nutzenbewertung von Burosumab identifiziert (*A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study investigating the efficacy and safety of Burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adult X-Linked Hypophosphatemia (XLH)* (J Bone Miner Res (2018) 33(8):1383-1393. doi: 10.1002/jbmr.3475)) [2]. Hierbei handelt es sich um die Publikation der Studienergebnisse der Zulassungsstudie UX023-CL303. Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm Abbildung 1 dargestellt.

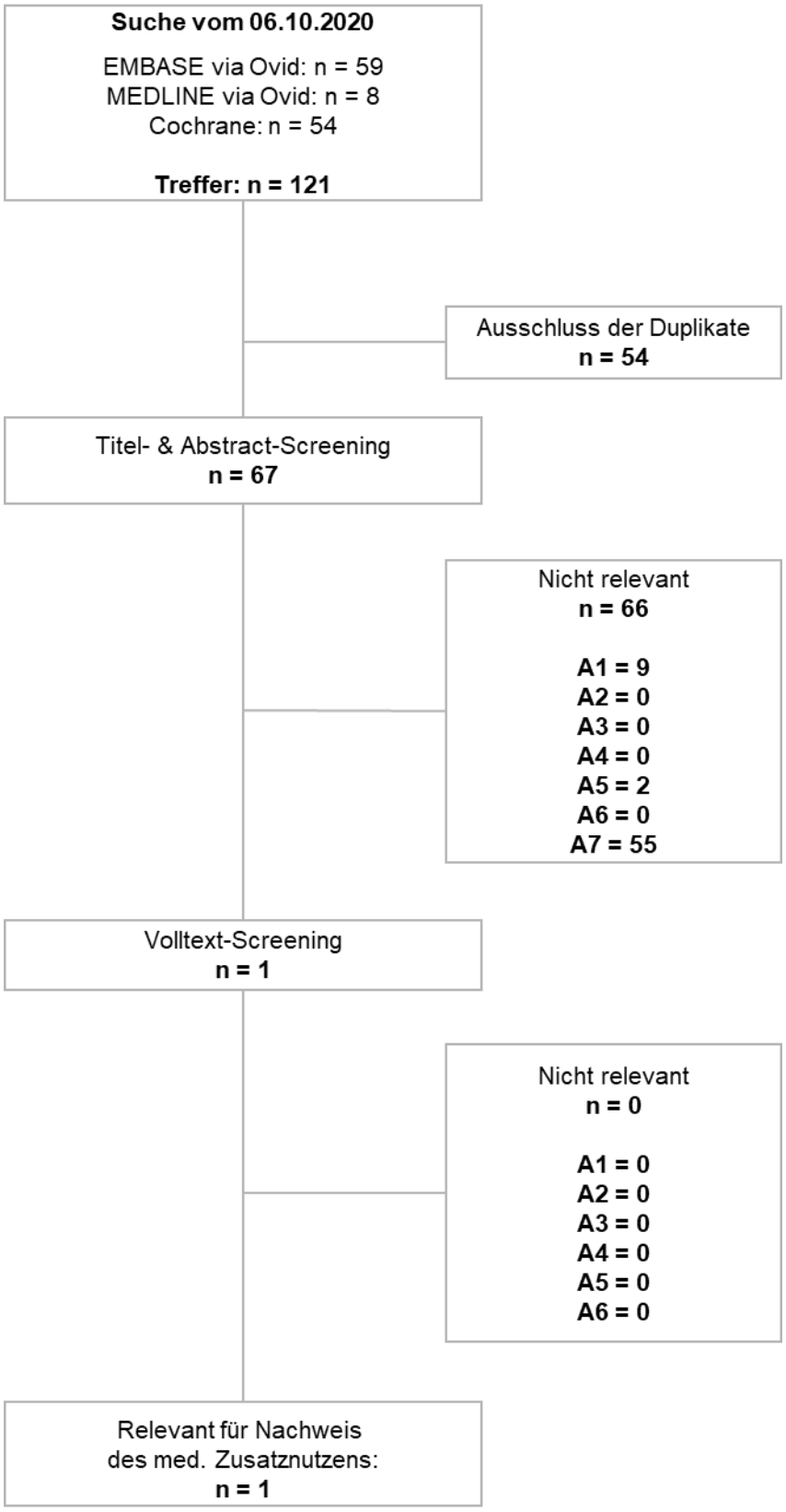


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4- 11) 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- 13: 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)
UX023-CL303	Clinicaltrials.gov NCT02526160 [9] WHO ICTRP 2014-005529-11 [11] EU Clinical Trials Registry 2014-005529-11 [10] EMA *clincal data*[b] Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)[b]	ja	ja	abgeschlossen

[a]: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

[b]: Die Suche unter EMA *clinical data* und im Arzneimittel-Informationssystem am 06.10.2020 ergab keinen Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4- 13 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4- 13 ist der 19.10.2020.

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- 11*) 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- 14: 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)**
Die Suche ergab keine relevanten Treffer.				
[a]: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4- 14 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.

Auf der Internetseite des G-BA konnte keine Studie in dem Anwendungsgebiet von XLH identifiziert werden, die den Kriterien in Abschnitt 4.2.2 entsprach. Die Suche erfolgte am 06.10.2020.

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- 15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert						
UX023-CL303	ja	ja	nein	ja [3]	ja [9-11]	ja [2]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						

[a]: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.5.4 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.

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- 16: 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**
UX023-CL303	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte multizentrische Studie der Phase III	Erwachsene mit XLH (18-65 Jahre)	**Burosumab:** (1 mg/kg KG) subkutan alle 4 Wochen (n= 68) **Placebo:** subkutan alle 4 Wochen (n= 66) (entsprach der gleichen Zusammensetzung wie die Burosumab-Lösung, jedoch ohne die aktive Substanz) In der Behandlungs-fortsetzungsphase ab Woche 25 erhielten alle Studienteil-nehmer, unabhängig von der Randomisierung, Burosumab wie oben beschrieben.	**Doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase:** 24 Wochen (Placebo: 66 Studienteilnehmer, Burosumab: 68 Studienteilnehmer) **Behandlungsfort-setzungsphase:** 24 Wochen (Placebo: 66 Studienteilnehmer, Burosumab: 67 Studienteilnehmer) **Extensionsphase-I:** 48 Wochen (Placebo: 63 Studienteilnehmer, Burosumab: 63 Studienteilnehmer) **Extensionsphase-II:** ≤ 53 Wochen (nur	**Studienzentren:** USA, Vereinigtes Königsreich Großbritannien, Japan, Frankreich, Südkorea, Irland, Italien **Studienbeginn:** 22.10.2015 **Ende Primäranalyse (Woche 24):** 22.12.2016 **Ende Behandlungsfort-setzungsphase (Woche 25-48):** 08.06.2017 **Ende Extensionsphase-I (Woche 49-96):** 06.12.2018 **Ende Extensionsphase-II**	**Primärer Endpunkt:** Anteil an Studienteilnehmern, die in der Mitte des Dosisintervalls eine *Serumphosphat-Konzentration* oberhalb der unteren Grenze des Normbereichs von 2,5 mg/dl erreichten, gemittelt über die Dosiszyklen zwischen Baseline und Woche 24 **Sekundäre Wirksamkeitsendp unkte:** *Brief Pain Inventory (BPI) Schlimmster Schmerz* *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) Steifheit* *WOMAC Physische Funktion*

	Studienteilnehmer aus den USA) (Placebo: 52 Studienteilnehmer, Burosumab: 49 Studienteilnehmer)	**(Woche 96 – Woche ≤ 149):** individuell	***Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:*** *6-Minuten-Gehdistanz Test (6MWT)* *BPI Schmerz-interferenz* *BPI Schmerz-intensität* *Brief Fatigue Inventory (BFI)* *Schlimmste Fatigue, BFI Globale Fatigue* *Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)*

Tabelle 4- 17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Placebo	Burosumab	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
UX023-CL303	**Doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase Woche 0-24:** Die Studienteilnehmer erhielten alle 4 Wochen Placebo subkutan. Dabei handelte es sich um eine Lösung, die eine identische Zusammensetzung wie die Prüfsubstanz aufwies, jedoch nicht die aktive Substanz enthielt. Placebo wurde entweder in den Bauch, die Beine oder die Oberarme injiziert, wobei ein Gesamtvolumen von 1,5 ml nicht überschritten werden durfte. *Leitlinien oder einheitliche Therapieempfehlungen:* Bis zum heutigen Zeitpunkt sind keine Leitlinien oder einheitliche Therapieempfehlungen für Erwachsene mit XLH vorhanden. *Behandlungsfortsetzungsphase Woche 25-48:* Die Studienteilnehmer erhielten Burosumab alle 4 Wochen subkutan (1 mg/kg KG). *Extensionsphase-I (Woche 49-96):* Die Studienteilnehmer erhielten, wie bereits oben beschrieben, alle 4 Wochen Burosumab subkutan. *Extensionsphase-II (*Woche 97-*149):* Die Studienteilnehmer (nur aus USA) erhielten, wie bereits oben beschrieben, alle 4 Wochen Burosumab subkutan.	**Doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase Woche 0-24:** Die Initialdosis von Burosumab betrug 1 mg/kg KG und wurde alle 4 Wochen subkutan verabreicht. Burosumab wurde entweder in das Abdomen, die Beine oder die Oberarme appliziert, wobei eine Höchstdosis von 90 mg nicht überschritten werden durfte und je Injektionsstelle ein Volumen von maximal 1,5 ml verabreicht werden durfte. Eine mögliche Dosis-Anpassung richtete sich nach dem Nüchtern-Serumphosphatwert. *Behandlungsfortsetzungsphase Woche 25-48 (offene Phase):* Die Studienteilnehmer erhielten, wie bereits oben beschrieben, alle 4 Wochen Burosumab subkutan. *Extensionsphase-I (Woche 49-96):* Die Studienteilnehmer erhielten, wie bereits oben beschrieben, alle 4 Wochen Burosumab subkutan. *Extensionsphase-II (Woche 97-149):* Die Studienteilnehmer erhielten, wie bereits oben beschrieben, alle 4 Wochen Burosumab subkutan.	Studienteilnehmer, die vor Studienbeginn eine Substitutionstherapie aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D einnahmen, mussten diese nach dem Unterschreiben der Einwilligungserklärung für die Laufzeit der Studie absetzen. Bei diesen Studienteilnehmern fand die 2. Studienvisite frühestens 14 Tage nach der letzten Einnahme von oralem Phosphat und Vitamin D statt.

Tabelle 4- 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**UX023-CL303**	
Gruppe	**Placebo**	**Burosumab**
N (FAS)	**66**	**68**
Allgemeine Charakteristika		
Alter, MW (SD)	38,65 (12,756)	41,29 (11,582)
Weibliches Geschlecht, n (%)	43 (65,2)	44 (64,7)
Männliches Geschlecht, n (%)	23 (34,8)	24 (35,3
Ethnie I (Asiaten), n (%)	9 (13,6)	12 (17,6)
Ethnie II (Weiße), n (%)	53 (80,3)	55 (80,9)
Ethnie III (Schwarz oder afrikanische Amerikaner), n (%)	3 (4,5)	0 (0)
Ethnie IV (Anders), n (%)	1 (1,5)	1 (1,5)
Ethnizität hispanisch/lateinamerikanisch, n (%)	5 (7,6)	7 (10,3)
Ethnizität nicht-hispanisch/lateinamerikanisch, n (%)	61 (92,4)	61 (89,7)
Allgemeine Baseline-Charakteristika		
Gewicht [kg], MW (SD)	71,27 (18,892)	70,06 (19,004)
BMI [kg/m^2], MW (SD)	30,60 (7,789)	29,98 (7,485)
Größe [cm], MW (SD)	152,69 (11,836)	152,15 (9,491)
Krankheitsbezogene Baseline-Charakteristika		
Jahre seit Auftreten erster XLH-Symptome, MW (SD)	38,44 (13,168)	35,83 (12,392)
Jahre seit Diagnose, MW (SD)	31,36 (15,791)	31,47 (15,592)
Serumphosphat-Konzentration (mg/dl), MW (SD)	1,92 (0,316)	2,03 (0,304)
Biochemische Parameter		
Serum $1,25(OH)_2D$ (pg/ml), MW (SD)	33,5 (15,61)	32,4 (12,96)
TmP/GFR (mg/dl), MW (SD)	1,598 (0,3693)	1,678 (0,4004)
XLH-assoziierte Folgeerkrankungen		
Knochenerkrankung	63 (95,5)	64 (94,1)
Skelettdeformationen	62 (93,9)	64 (94,1)
Obere Extremitäten	59 (89,4)	58 (85,3)
Untere Extremitäten	55 (83,3)	13 (19,1)
Osteophyten, n (%)	25 (37,9)	29 (42,6)
Enthesopathie, n (%)	65 (98,5)	68 (100)
Arthrose, n (%)	38 (57,6)	47 (69,1)
Nephrokalzinose, n (%)	5 (7,6)	11 (16,2)
Nephrolithiasis, n (%)	8 (12,1)	10 (14,7)

Studie	**UX023-CL303**	
Gruppe	**Placebo**	**Burosumab**
N (FAS)	**66**	**68**
Zahnprobleme	55 (83,3)	60 (88,2)
Zahnabszesse, n (%)	41 (62,1)	44 (64,7)
Entfernung von bleibenden Zähnen, n (%)	35 (53,0)	43 (63,2)
Wurzelkanal Operation, n (%)	32 (48,5)	42 (61,8)
Exzessiver Karies, n (%)	32 (48,5)	42 (61,8)
Orthopädische Eingriffe	47 (71,2)	45 (66,2)
Osteotomie, n (%)	38 (57,6)	38 (55,9)
Frakturen		
Aktive Frakturen, n (%)	8 (12,1)	8 (11,8)
Nicht-aktive Frakturen, n (%)	37 (56,1)	42 (61,8)
Aktive Pseudofrakturen, n (%)	34 (51,5)	29 (42,6)
Nicht-aktive Pseudofrakturen, n (%)	22 (33,3)	24 (35,3)
Bisherige XLH-Therapie		
Substitutionstherapie erhalten, n (%)	63 (95,4)	62 (91,2)
Substitutionstherapie < 18 Jahre, n (%)	50 (75,7)	50 (73,6)
Dauer der Therapie [Phosphat, Vitamin D] < 18 Jahre		
Phosphat [Jahre], MW (SD)	12,2 (4,38)	12,5 (3,84)
Vitamin D [Jahre], MW (SD)	12,1 (4,69)	13,5 (2,75)
Substitutionstherapie ≥ 18 Jahre, n (%)	50 (75,7)	48 (70,6)
Dauer der Therapie [Phosphat, Vitamin D] ≥ 18 Jahre		
Phosphat [Jahre], MW (SD)	8,2 (9,72)	8,8 (8,52)
Aktives Vitamin D [Jahre], MW (SD)	9,1 (10,79)	9,5 (8,38)
Weitere Therapien		
Schmerzmittelgebrauch zu Baseline	44 (66,7)	47 (69,1)
Stratifizierungscharakteristika (zu Randomisierung)		
Tatsächlicher Stratifizierungsfaktor		
BPI Durchschnittlicher Schmerz, n (%)		
≤ 6,0, MW (SD)	49 (47,2)	48 (70,6)
> 6,0, MW (SD)	17 (25,8)	20 (29,4)
Geplanter Stratifizierungsfaktor		
BPI Schlimmster Schmerz, n (%)		
≤ 6,0, MW (SD)	27 (40,9)	17 (25)
> 6,0, MW (SD)	39 (59,1)	51 (75)
Region, n (%)		

Studie	**UX023-CL303**	
Gruppe	**Placebo**	**Burosumab**
N (FAS)	**66**	**68**
Nordamerika/EU, n (%)	58 (87,9)	58 (85,3)
Japan, n (%)	5 (7,6)	6 (8,8)
Südkorea, n (%)	3 (4,5)	4 (5,9)

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, FAS: Full Analysis Set, N: Anzahl der Patienten der FAS, n: Anzahl an Studienteilnehmern, (%): prozentualer Anteil von N; TMP/GFR: Tubuläres Maximum der Phosphatrückresorption, BPI: Brief Pain Inventory, BMI: Body-Mass-Index

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.

Studiendesign und Randomisierung der Studie UX023-CL303

Bei der Studie UX023-CL303 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III. Die Studie wurde an 25 Studienzentren in insgesamt 7 Ländern (8 in den USA, 5 im Vereinigten Königreich Großbritanniens, 5 in Japan, 3 in Frankreich, 2 in Südkorea, 1 in Irland und 1 in Italien) durchgeführt und schloss Erwachsene mit XLH in einem Alter von 18-65 Jahren ein.

Die Studie bestand aus 2 Screening-Visiten, einer Baseline-Visite, einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase (24 Wochen), einer offenen Behandlungsfortsetzungsphase (24 Wochen) sowie zwei Extensionsphasen (I: 48 Wochen, II: bis zu 53 Wochen).

Teilnehmer, die vor Studienbeginn eine Substitutionstherapie aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D einnahmen, mussten diese nach dem Unterschreiben der Einwilligungserklärung für die Laufzeit der Studie absetzen. Bei diesen Studienteilnehmern fand die zweite Screening-Visite frühestens 14 Tage nach Beendigung der Therapie statt. Die Baseline-Visite konnte entweder am Tag nach der zweiten Screening-Visite erfolgen oder bis zu 7 Tage später.

Ursprünglich sollte die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 anhand der Frage 3 *BPI (Brief Pain Inventory) Schlimmster Schmerz* des patientenberichteten Fragebogens *BPI* und der

Region erfolgen. Hierfür wurde anhand eines Patiententagebuchs 7 Tage vor der Baseline-Visite so wie am Tag der Visite der Schmerz anhand einer verkürzten Form des Fragebogens *BPI* bestimmt. Die verkürzte Form des Fragebogens enthielt Frage 3-6 der ursprünglichen Version. Da Frage 1 (Vorhandensein von Schmerzen, die sich von Alltagsschmerzen unterscheiden) und Frage 2 (Lokalisation der Schmerzen) nicht mit aufgeführt wurden, erfolgte eine neue Nummerierung der einzelnen Items, so dass Frage 3 (*BPI Schlimmster Schmerz*) als Frage 1 klassifiziert wurde und Frage 5 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) als Frage 3. Das für die Stratifizierung verwendete *Interactive Web Response System* (IWRS) war jedoch nicht daran angepasst, so dass für die Stratifizierung nicht Frage 1 (*BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 oder > 6,0) sondern Frage 3 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 oder > 6,0) verwendet wurde.

Tabelle 4- 19: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303

Ursprüngliche Nummerierung	Nummerierung im IWRS[a]	*Brief Pain Inventory*
1	-[b]	Die meisten von uns haben von Zeit zu Zeit Schmerzen (z. B. Kopf-schmerzen, Zahnschmerzen, bei Verstauchungen). Hatten Sie heute andere als diese Alltagsschmerzen?
2	-[b]	Schraffieren Sie in nachstehender Zeichnung die Gebiete, in denen Sie Schmerzen haben. Markieren Sie mit "X" die Stelle, die Sie am meisten schmerzt.
3	***1***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **stärksten Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
4	2	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre geringsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:
5	***3***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **durchschnittlichen Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
6	4	Kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Schmerzen Sie in diesem Moment haben.
7	-[b]	Welche Behandlungen oder Medikamente erhalten Sie gegen Ihre Schmerzen?
8	-[b]	Bitte denken Sie an die vergangenen 24 Stunden. Wieviel Schmerz-linderung haben Sie durch Behandlungen oder Medikamente erfahren? Bitte kreisen Sie die Prozentzahl ein, die am besten die Schmerz-linderung zeigt.
9 A-G	-[b]	Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Schmerzen Sie in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt haben:

[a]: IWRS: *Interactive web response system;* [b]: für die Stratifizierung wurde eine verkürzte Form des BPI-Fragebogens verwendet, der nur die Items der Domäne Schmerzintensität enthielt.

Da die Studienteilnehmerrekrutierung bereits stattfand, als der Fehler im IWRS entdeckt wurde, wurde beschlossen, mit der Stratifizierung fortzufahren. Dies wurde jedoch als Protokollabweichung im *Electronic Data Capture System* (EDC) dokumentiert. 72,4 % und 27,6 % der Studienteilnehmer wurden anhand der Stratifizierung in die Kategorien *BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 bzw. *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0 eingeteilt. Bezogen auf den ursprünglich geplanten Stratifizierungsfaktor entsprachen 32,8 % bzw. 67,2 %

der Studienteilnehmer den Kategorien *BPI Schlimmster Schmerz* ≤6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0. Bei 60 % der Studienteilnehmer entsprach der durchschnittliche Schmerz (*BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0) dem schlimmsten Schmerz (*BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0). Der Pearson Korrelationskoeffizient r zwischen den Gruppen betrug 0,82256 ($p < 0,001$) und stützt die Annahme, dass der Einfluss der fehlerhaften Stratifizierung minimal ist. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt Serumphosphat (mg/dl) und die drei sekundären Endpunkte *BPI Schlimmster Schmerz*, *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Diese Analysen waren den primären Analysen sehr ähnlich und bestätigen somit, dass die fehlerhafte Stratifizierung keinen Einfluss auf die Ergebnisse in der Studie hat.

Während der 24-wöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase erhielten die Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe alle 4 Wochen 1 mg/kg KG Burosumab subkutan. Falls eine Serumphosphat-Konzentration von > 4,5 mg/dl überschritten wurde, wurde der Prüfarzt entblindet, so dass die Burosumab-Dosis angepasst werden konnte. Dies war bei 5 Studienteilnehmern der Burosumab-Gruppe der Fall.

Die Placebo-Gruppe erhielt stattdessen alle 4 Wochen subkutan Placebo, das sich aus den gleichen Bestandteilen wie die Prüfmedikation zusammensetzte, jedoch nicht die aktive Prüfsubstanz enthielt.

Während der Behandlungsfortsetzungsphase und den beiden Extensionsphasen erhielten dagegen alle Studienteilnehmer Burosumab, und die Verblindung wurde aufgehoben. Die Gruppenzuteilung während der 24-wöchigen doppelblinden Phase wurde jedoch erst nach Beendigung der Behandlungsfortsetzungsphase dem Studienpersonal, Prüfarzt und Studienteilnehmern mitgeteilt. Lediglich eine Auswahl an Studienpersonal wurde direkt nach der 24-wöchigen doppelblinden Phase entblindet, um die Analysen durchführen zu können.

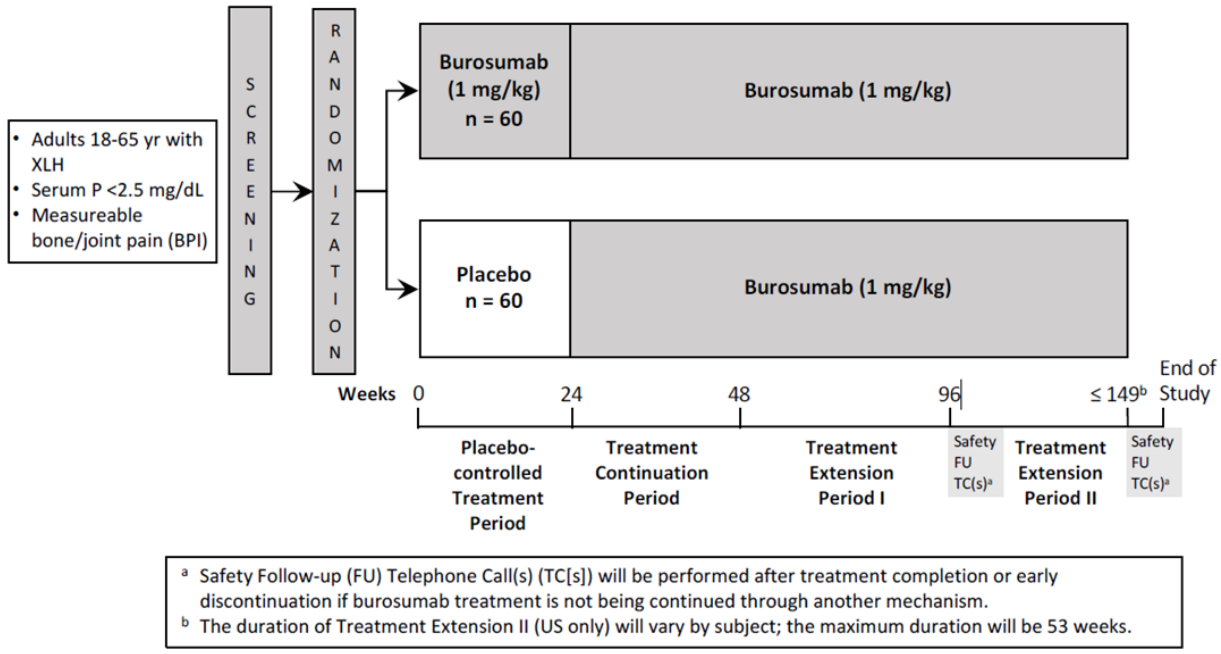


Abbildung 2 Studiendesign der Studie UX023-CL303

Patientencharakteristika der Studienpopulation

Baseline Charakteristika und krankheitsspezifische Folgeerkrankungen von XLH

Die Zeit seit dem ersten Auftreten von XLH-assoziierten Symptomen betrug in der Studienpopulation durchschnittlich 37,2 Jahre (durchschnittliches Alter der Studienteilnehmer zu Studienbeginn: 39,99 Jahre, Alter bei dem Auftreten erster Symptome: ca. 3 Jahre), wobei die Diagnose, aufgrund des komplexen Krankheitsbildes, erst später erfolgte (vor 31,41 Jahre in einem Alter von ca. 9 Jahren). 93,3 % der Studienteilnehmer erhielt die für Kinder empfohlene Substitutionstherapie (orales Phosphat) [1]. 74,6 % der Erwachsenen wurden bereits vor Abschluss des Skelettwachstums mit der Substitutionstherapie behandelt und 73,1 % im Erwachsenenalter. Die durchschnittliche Einnahme von Phosphat betrug 16,5 Jahre und von aktivem Vitamin D 18,2 Jahre. Trotz dieser Therapie wiesen alle Studienteilnehmer zu Beginn der Studie schwere Folgeerkrankungen der XLH auf. Hierzu zählen Enthesopathien (99,3 %), Skelettdeformationen (94,0 %), Arthrose (63,4 %) sowie Verkalkungen der Wirbelsäule (62,7 %). Die ausgeprägte Osteomalazie wurde zudem an dem häufigen Vorhandensein von nicht-aktiven Frakturen (59 %), nicht-aktiven Pseudofrakturen (34,3 %), aktiven Frakturen (11,9 %) und aktiven Pseudofrakturen (47,0 %) deutlich. Darüber hinaus lag die *Serumphosphat-Konzentration* bei allen Studienteilnehmern (100 %) vor Studienbeginn unterhalb (durchschnittlich 1,98 mg/dl) der unteren Grenze des Normbereichs von Erwachsenen (LLN: ≥ 2,5 mg/dl). Die tubuläre Phosphat-Rückresorption (*TmP/GFR*) betrug 1,639 mg/dl (Normbereich: 2,5-4 mg/dl) und bestätigt ebenfalls wie die niedrige Serumkonzentration von *1,25(OH)$_2$D* (33 pg/ml, Normbereich: 18-66 pg/ml) die starke Ausprägung der XLH-Erkrankung. Der *Brief Pain Inventory (BPI) Durchschnittliche Schmerz,*

gemessen anhand des patientenberichteten Fragebogen *BPI* über 7 Tage vor Studienbeginn, wies auf einer Skala von 0-10 einen Wert von 5,1 auf. Dagegen wurde der *BPI Schlimmste Schmerz* innerhalb der letzten 24 Stunden als 6,8 klassifiziert und zeigte eine starke Schmerzbelastung der Erwachsenen mit XLH auf.

Diese Baseline-Charakteristika zeigen, dass die Studienpopulation sehr homogen war und die beiden Behandlungsgruppen, die entweder eine Burosumab- oder Placebo-Gabe erhielten, somit vergleichbar sind. Dies wurde zusätzlich durch die Stratifizierung nach *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (Abschnitt 4.2.5.2)und Region sichergestellt.

Folgeerkrankungen der jahrelangen Substitutionstherapie

23,1 % (31/134) der Studienteilnehmer berichteten bereits an Erkrankungen der Niere gelitten zu haben. Dabei handelte es sich in 51,6 % (16/31) der Fälle um eine Nephrokalzinose und in 58,06 % (18/31) der Fälle um Nephrolithiasis. 11 (8,20 %) Studienteilnehmer hatten zudem bereits an einem Hyperparathyreoidismus gelitten.

Krankheitsbefund von XLH zu Studienbeginn

Der Krankheitsbefund beinhaltete typische Krankheitsmerkmale von XLH wie z. B. Knochen- und Skelettdeformationen, Knochen- und Gelenkschmerzen sowie ein erhöhtes Level an FGF23 (> 30 pg/ml, 100 % der Studienteilnehmer) oder das Vorhandensein einer *PHEX*-Mutation (95 %).

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer aus der Studie UX023-CL303 wurde von Studienzentren in den USA und den europäischen Ländern Frankreich (3 Studienzentren), Italien (1 Studienzentrum), Irland (1 Studienzentrum) und Großbritannien (5 Studienzentren) rekrutiert. Durch den Einschluss von europäischen Studienteilnehmern wird die doppelblinde Placebo-kontrollierte und multizentrische Studie der Phase III (UX023-CL303) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Zudem handelt es sich bei der XLH um eine genetisch bedingte Erkrankung, welche unabhängig von äußeren Einflüssen entsteht, so dass keine Anzeichen vorliegen, die gegen eine Übertragbarkeit sprechen [39]. Zusätzlich wird eine weitere Studie, die BUR-GER-Studie, an einem Studienzentrum in Deutschland durchgeführt. Diese schließt Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre) ein. Ziel der Studie ist es, neben der Effektivität von Burosumab auf physiologische Parameter auch Effekte auf die Beweglichkeit und Aktivität im Alltag der Patienten im deutschen Versorgungskontext zu untersuchen. Die Studiendauer ist auf ein Jahr mit einer Zwischenauswertung nach 26 Wochen ausgelegt und befindet sich gerade in der Prüfung des Ethikausschusses.

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

			Verblindung				
Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Patient**	**Behandelnde Personen**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
UX023-CL303	ja	ja	ja	ja	ja	ja	**niedrig**

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

UX023-CL303

Bei der Studie UX023-CL303 handelt es sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III, die Erwachsene mit XLH im Alter von 18-65 Jahre einschloss. Die Randomisierung erfolgte 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen (Burosumab und Placebo) und wurde anhand des *Interactive Web Response System* (IWRS) durchgeführt. Die Stratifizierung sollte ursprünglich anhand der Frage 3 *Brief Pain Inventory* (*BPI) Schlimmster Schmerz* des patientenberichteten Fragebogens *BPI* und der Region erfolgen. Hierfür wurde der Schmerz anhand eines Patiententagebuchs 7 Tage vor der Baseline-Visite sowie am Tag der Visite mit einer verkürzten Form des Fragebogens *BPI* bestimmt. Die verkürzte Form des Fragebogens enthielt Frage 3-6 der ursprünglichen Version. Da Frage 1 (Vorhandensein von Schmerzen, die sich von Alltagsschmerzen unterscheiden) und Frage 2 (Lokalisation der Schmerzen) nicht mit aufgeführt wurden, erfolgte eine neue Nummerierung der einzelnen Items, so dass Frage 3 (*BPI Schlimmster Schmerz*) als Frage 1 klassifiziert wurde und Frage 5 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) als Frage 3. Das für die Stratifizierung verwendete *Interactive web response system* (IWRS) war jedoch nicht daran angepasst, so dass für die Stratifizierung nicht Frage 1 (*BPI Schlimmster Schmerz*) sondern Frage 3 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) verwendet wurde (Anhang 4-E 8b).

Tabelle 4- 21: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303

Ursprüngliche Nummerierung	Nummerierung im IWRS[a]	*Brief Pain Inventory*
1	-[b]	Die meisten von uns haben von Zeit zu Zeit Schmerzen (z. B. Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, bei Verstauchungen). Hatten Sie heute andere als diese Alltagsschmerzen?
2	-[b]	Schraffieren Sie in nachstehender Zeichnung die Gebiete, in denen Sie Schmerzen haben. Markieren Sie mit "X" die Stelle, die Sie am meisten schmerzt.
3	***1***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **stärksten Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
4	2	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre geringsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:
5	***3***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **durchschnittlichen Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
6	4	Kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Schmerzen Sie in diesem Moment haben.
7	-[b]	Welche Behandlungen oder Medikamente erhalten Sie gegen Ihre Schmerzen?
8	-[b]	Bitte denken Sie an die vergangenen 24 Stunden. Wieviel Schmerzlinderung haben Sie durch Behandlungen oder Medikamente erfahren? Bitte kreisen Sie die Prozentzahl ein, die am besten die Schmerzlinderung zeigt.
9 A-G	-[b]	Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Schmerzen Sie in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt haben:

[a]: IWRS: *Interactive web response system;* [b]: für die Stratifizierung wurde eine verkürzte Form des BPI-Fragebogens verwendet, der nur die Items der Domäne Schmerzintensität enthielt.

Da die Studienteilnehmerrekrutierung bereits stattfand, als der Fehler im IWRS entdeckt wurde, wurde beschlossen, mit der Stratifizierung fortzufahren. Dies wurde jedoch als Protokollabweichung im *Electronic Data Capture System* (EDC) dokumentiert. 72,4 % und 27,6 % der Studienteilnehmer wurden anhand der Stratifizierung in die Kategorien *BPI Durchschnittlicher Schmerz* $\leq 6{,}0$ bzw. *BPI Durchschnittlicher Schmerz* $> 6{,}0$ eingeteilt. Bezogen auf den ursprünglich geplanten Stratifizierungsfaktor entsprachen 32,8 % bzw. 67,2 % der Studienteilnehmer den Kategorien *BPI Schlimmster Schmerz* $\leq 6{,}0$ und *BPI Schlimmster Schmerz* $> 6{,}0$. Bei 60 % der Studienteilnehmer entsprach der durchschnittliche Schmerz (*BPI Durchschnittlicher Schmerz* $\leq 6{,}0$ und *BPI Durchschnittlicher Schmerz* $> 6{,}0$) dem schlimmsten Schmerz (*BPI Schlimmster Schmerz* $\leq 6{,}0$ und *BPI Schlimmster Schmerz* $> 6{,}0$). Der Pearson Korrelationskoeffizient r zwischen den Gruppen betrug 0,82256 ($p < 0{,}001$) und stützt die Annahme, dass der Einfluss der fehlerhaften Stratifizierung minimal ist. Da auch die Sensitivitätsanalysen, die durchgeführt wurden, um den Einfluss der fehlerhaften Anpassung des IWRS zu prüfen, die Robustheit der Ergebnisse bestätigen, wird insgesamt von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz ausgegangen.

Sowohl den Studienteilnehmern, dem Studienpersonal als auch dem Prüfarzt war die Gruppenzuteilung während der 24-wöchigen, doppelblinden Phase der Studie nicht bekannt.

Die patientenberichteten Fragebögen wurden von den Studienteilnehmern selbst ausgefüllt, und biochemische Analysen erfolgten objektiv und verblindet in einem zentralen Labor. Somit ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung über den gesamten Zeitraum der doppelblinden Phase der Studie gewährleistet.

Für die Analysen aller Endpunkte wurde die FAS-Population eingesetzt. Hierbei handelt es sich um die randomisierte Studienpopulation, die während der doppelblinden Phase mindestens eine Gabe der Prüfsubstanz erhielt. Fehlende Werte wurden bei der Analyse als fehlend betrachtet. Um die Robustheit der Ergebnisse trotz fehlerhafter Stratifizierung zu Studienbeginn oder fehlender Werte zu überprüfen, wurden Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt *Serumphosphat (mg/dl)* und die drei sekundären Wirksamkeitsendpunkte *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) Steifheit, WOMAC Physische Funktion und BPI Schlimmster Schmerz* durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen aufgrund der fehlerhaften Stratifizierung zu Studienbeginn

Um einen möglichen Einfluss der fehlerhaften Stratifizierung auf den primären Wirksamkeitsendpunkt *Serumphosphat Prozentsatz erreichter Normwert* und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* zu analysieren, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die für den ursprünglich geplanten Stratifizierungsfaktor *BPI Schlimmster Schmerz* adjustierte. Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt *BPI Schlimmster Schmerz* adjustierte das *Generalized estimation equation* (GEE)-Modell dagegen für den *BPI Durchschnittlichen Schmerz*. Diese Analysen bestätigen, dass die fehlerhafte Stratifizierung keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 hat.

Sensitivitätsanalysen aufgrund fehlender Post-Baseline-Werte

Hierbei wurde das Verfahren des *last observation carried forward* (LOCF), *baseline observation carried forward* (BOCF) und *modified baseline oberservation carried forward* (mBOCF) eingesetzt. Die Ergebnisse waren übereinstimmend mit der Primäranalyse und bestätigen, dass fehlende Werte keinen relevanten Einfluss auf die Analysen in der Studie haben. Somit erfolgte während der gesamten Studiendauer eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.

Zusammenfassend ist somit bei der Studie UX023-CL303 von einem **niedrigen Verzerrungspotenzial** auszugehen.

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- 22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	**Endpunkt**	**UX023-CL303**
Mortalität	Im Rahmen der Sicherheit erhoben	-[a]
Morbidität	Serumphosphat	X
	Gehfähigkeit: *6-Minuten-Gehdistanz Test* (6MWT)	X
	Steifheit und physische Funktion: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis* (WOMAC)	X
	Schmerzerhebung: *Brief Pain Inventory* (BPI)	X
	Fatigue: *Brief Fatigue Inventory*	X
	Erfassung von Therapieeffekten: *Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)*	X
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-[b]	-[b]
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und Todesfälle	X

X: Endpunkt wurde in Studie UX023-CL303 erhoben -: Endpunkt wurde nicht erhoben

[a]: Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

[b]: Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie UX023-CL303 nicht erhoben.

4.3.1.3.1 Endpunkt – 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.

4.3.1.3.1.1 Serumphosphat - RCT

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

Tabelle 4- 23: Operationalisierung von *Serumphosphat*

Studie	Operationalisierung
UX023-CL303	Die Blutproben wurden nach einer Fastenzeit von 8 h über Nacht sowohl zu Studienvisite 1 und 2, Baseline und Post-Baseline-Zeitpunkten entnommen. Aufgrund der fluktuierenden Serumphosphat-Konzentrationen, die mit dem circadianen Rhythmus assoziiert sind, wurden die Blutproben morgens möglichst jeweils zur gleichen Uhrzeit entnommen. Die Auswertung erfolgte verblindet durch ein zentrales Labor. Darstellung im Dossier: • Differenz der mittleren Änderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen • Responder-Analyse: Anteil der XLH-Patienten, die eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (≥ 2,5 mg/dl) zu Woche 24 erlangten • Sensitivitätsanalyse aufgrund der fehlerhaften Stratifizierung zu Studienbeginn: Anteil der XLH-Patienten, die eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (≥ 2,5 mg/dl) zu Woche 24 erlangten adjustiert nach dem ursprünglichen Stratifizierungsfaktor *BPI Schlimmster Schmerz*

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- 24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Serumphosphat* 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
UX023-CL303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie UX023-CL303 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III, die Erwachsene im Alter von 18-65 Jahren einschließt. Während der doppelblinden 24-wöchigen Phase waren die Studienteilnehmer, das Studienpersonal und die Prüfärzte gegenüber der Behandlung verblindet. Placebo und

Burosumab wurden jeweils im gleichen Zeitintervall subkutan appliziert und unterschieden sich in ihrer Zusammensetzung bis auf die Prüfsubstanz nicht. Die Blutproben zur Messung des primären Endpunkts *Serumphosphat* wurden nach einer 8-stündigen Fastenzeit über Nacht sowie möglichst immer zur gleichen Uhrzeit entnommen. Dies sollte das Auftreten von fluktuierenden Konzentrationen vermeiden, die mit dem circadianen Rhythmus assoziiert sind. Die Auswertung erfolgte verblindet durch ein zentrales Labor. Da alle Studienteilnehmer während der 24-wöchigen Phase mindestens einmal die Prüfsubstanz erhielten, umfasst die FAS die gesamte Studienpopulation. Somit fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung unter adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips statt.

Aufgrund der zu Beginn fehlerhaften durchgeführten Stratifizierung (Anhang 4-F) wurden für den primären Endpunkt *Serumphosphat* Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Diese Analysen waren jedoch übereinstimmend mit den Primäranalysen und bestätigen daher, dass die fehlerhafte Stratifizierung keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 hat.

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt ***Serumphosphat*** ein **niedriges Verzerrungspotenzial** vor.

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- 25: Ergebnisse für *Serumphosphat* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	***Serumphosphat* (mg/dl)**							
(N)	**Baseline** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline zu Woche 12** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Änderung von Baseline zu Woche 24** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 24** **LsMean[a] [95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]**
Gesamtrate								
Placebo (N=66)	66 1,92 (0,316)	64 1,91 (0,312)	64 2,06 (0,356)	66 1,92 (0,316)	66 2,07 (0,343)	64 0,14 (0,037) 0,01 (0,070)	66 0,15 (0,043) 0,03 (0,070)	0,40 [0,28; 0,51] < 0,0001 H'g = 0,922 [0,566; 1,278]
Burosumab (N=68)	68 2,03 (0,304)	67 2,03 (0,306)	67 2,69 (0,571)	68 2,03 (0,304)	68 2,53 (0,446)	67 0,65 (0,064) 0,58 (0,095)	68 0,49 (0,048) 0,42 (0,082)	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet) , LsMean: *Least Squares Means*

[a]: Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell zu Woche 96.

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit der Änderung von Baseline der *Serumphosphat-Konzentration* als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Der Baseline-Wert der *Serumphosphat-Konzentration* ist als zusätzliche Kovariable eingefügt. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet.

Die XLH ist eine seltene, genetisch bedingte, chronische Multisystemerkrankung mit einem komplexen Krankheitsbild, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestiert und zu lebenslangen schweren Beeinträchtigungen führt. Das Hauptkennzeichen dieser Erkrankung ist ein chronischer Phosphatverlust, der durch eine vermehrte Expression des Fibroblasten-Wachstumsfaktors FGF23 hervorgerufen wird. Infolgedessen ist die Resorption von Kalzium und Phosphat in das Knochenskelett reduziert und die Knochenmineralisierung beeinträchtigt. Zu den Folgeerkrankungen der XLH zählen Skelettdeformationen, Osteomalazie, Pseudofrakturen, früh einsetzende Arthrose, Enthesopathien und Spinalstenosen. Die damit assoziierten starken chronischen Schmerzen und ausgeprägte Steifheit führen zu einer erheblichen Einschränkung im Alltag der XLH-Patienten.

Das primäre Therapieziel bei der XLH stellt die Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration (LLN: $\geq$ 2,5 mg/dl) dar, das jedoch unter der bisher einzigen verfügbaren Option, einer Substitutionstherapie bestehend aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, nicht erreicht werden konnte. Dies wird anhand der Studienteilnehmer der Studie UX023-CL303 deutlich, bei denen die Serumphosphat-Konzentration (mg/dl) zu Baseline trotz langjähriger Phosphatsubstitution im Durchschnitt unterhalb des unteren Normbereichs von 2,5 mg/dl lag (Burosumab: MW: 2,03 mg/dl, Placebo: MW: 1,92 mg/dl). Durch Burosumab wurde dagegen bereits nach einer 12-wöchigen Behandlung eine durchschnittliche Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich von 2,69 mg/dl erzielt. In der Placebo-Gruppe betrug die durchschnittliche Serumphosphat-Konzentration lediglich 2,06 mg/dl. Die Wirkung von Burosumab konnte auch im Verlauf bis zu Woche 24 aufrechterhalten werden (Burosumab: MW 2,53 mg/dl, Placebo: MW 2,07 mg/dl). Während in der Burosumab-Gruppe die adjustierte mittlere Änderung (LsMean) der Serumphosphat-Konzentration 0,42 mg/dl betrug, erreichte die Placebo-Gruppe lediglich eine adjustierte mittlere Änderung von 0,03 mg/dl. Der Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 war statistisch signifikant und klinisch relevant ($LsMean_{W24}$: 0,40 mg/dl; $p < 0,0001$, H'g = 0,922 [0,566; 1,278]) (Tabelle 4- 25).

Tabelle 4- 26: Ergebnisse für *Serumphosphat* – Responderanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Serumphosphat-Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 2,5 mg/dl)			
Population (N)	**Woche 24**			
	Patienten n (%)	**OR[a] [95% KI] p-Wert**	**RR[b] [95% KI] p-Wert**	**ARD[b] [95% KI] p-Wert**
Anzahl der Patienten mit einer Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (≥ 2,5 mg/dl)				
Burosumab (N=68)	63 (92,6)	208,430 [46,646; 931,345] < 0,0001	12,229 [5,252; 28,479] < 0,0001	0,851 [0,762; 0,940] < 0,0001
Placebo (N=66)	5 (7,6)			

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Responder; %: Anteil von N; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*, RR: *Risk Ratio*, ARD: *Absolute Risk Difference* (absolute Risikoreduktion)

Responder sind definiert als Studienteilnehmer, die nach 24 Wochen eine Serumphosphat-Konzentration von ≥ 2,5 mg/dl aufweisen.

[a]: Das logistische Regressionsmodell beinhaltet die Behandlungsgruppe, den tatsächlichen Stratifizierungsfaktor (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) und die Altersgruppen als unabhängige Variablen.

[b]: Berechnung der Effektmodifikatoren (OR, RR und ARD) erfolgte post-hoc.

Das primäre Therapieziel der XLH-Therapie, eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (LLN: ≥ 2,5 mg/dl), konnte nach 24 Wochen bei 92,6 % der Studienteilnehmer, die Burosumab erhielten, erreicht werden. Dies entspricht einem Behandlungsunterschied von 85,1 % im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die *Odds Ratio* betrug 208,430 (95%-KI: [46,646; 931,345]) und erreichte mit p < 0,0001 eine statistische Signifikanz (Tabelle 4- 26).

Sensitivitätsanalyse aufgrund der fehlerhaften Stratifizierung zu Studienbeginn

Ursprünglich sollte die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 anhand der Frage 3 *Brief Pain Inventory* (*BPI) Schlimmster Schmerz* des patientenberichteten Fragebogens *BPI* und der Region erfolgen. Hierfür wurde der Schmerz anhand eines Patiententagebuchs 7 Tage vor der Baseline-Visite sowie am Tag der Visite mit einer verkürzten Form des Fragebogens *BPI* bestimmt. Die verkürzte Form des Fragebogens enthielt die Fragen 3-6 der ursprünglichen Version. Da Frage 1 (Vorhandensein von Schmerzen, die sich von Alltagsschmerzen unterscheiden) und Frage 2 (Lokalisation der Schmerzen) nicht mit aufgeführt wurden, erfolgte eine neue Nummerierung der einzelnen Items, so dass Frage 3 (*BPI Schlimmster Schmerz*) als Frage 1 klassifiziert wurde und Frage 5 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) als Frage 3. Das für die Stratifizierung verwendete *Interactive web response system* (IWRS) war jedoch nicht daran angepasst, so dass für die Stratifizierung nicht Frage 1 (*BPI Schlimmster Schmerz*) sondern Frage 3 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) verwendet wurde (Anhang 4-E 8b).

Tabelle 4- 27: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303

Ursprüngliche Nummerierung	Nummerierung im IWRS[a]	*Brief Pain Inventory*
1	-[b]	Die meisten von uns haben von Zeit zu Zeit Schmerzen (z. B. Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, bei Verstauchungen). Hatten Sie heute andere als diese Alltagsschmerzen?
2	-[b]	Schraffieren Sie in nachstehender Zeichnung die Gebiete, in denen Sie Schmerzen haben. Markieren Sie mit "X" die Stelle, die Sie am meisten schmerzt.
3	***1***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **stärksten Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
4	2	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre geringsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:
5	***3***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **durchschnittlichen Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
6	4	Kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Schmerzen Sie in diesem Moment haben.
7	-[b]	Welche Behandlungen oder Medikamente erhalten Sie gegen Ihre Schmerzen?
8	-[b]	Bitte denken Sie an die vergangenen 24 Stunden. Wieviel Schmerzlinderung haben Sie durch Behandlungen oder Medikamente erfahren? Bitte kreisen Sie die Prozentzahl ein, die am besten die Schmerzlinderung zeigt.
9 A-G	-[b]	Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Schmerzen Sie in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt haben:

[a]: IWRS: *Interactive web response system;* [b]: für die Stratifizierung wurde eine verkürzte Form des BPI-Fragebogens verwendet, der nur die Items der Domäne Schmerzintensität enthielt.

Da die Studienteilnehmerrekrutierung bereits stattfand, als der Fehler im IWRS entdeckt wurde, wurde beschlossen, mit der Stratifizierung fortzufahren. Dies wurde als Protokollabweichung im *Electronic Data Capture System* (EDC) dokumentiert. 72,4 % und 27,6 % der Studienteilnehmer wurden anhand der Stratifizierung in die Kategorien *BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 bzw. *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0 eingeteilt. Bezogen auf den ursprünglich geplanten Stratifizierungsfaktor entsprachen 32,8 % bzw. 67,2 % der Studienteilnehmer den Kategorien *BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0. Bei 60 % der Studienteilnehmer entsprach der durchschnittliche Schmerz (*BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0) dem schlimmsten Schmerz (*BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0). Der Pearson Korrelationskoeffizient r zwischen den Gruppen betrug 0,82256 ($p < 0,001$) und stützt die Annahme, dass der Einfluss der fehlerhaften Stratifizierung minimal ist.

Um einen möglichen Einfluss dieser fehlerhaften Stratifizierung auf den primären Wirksamkeitsendpunkt *Serumphosphat-Prozentsatz erreichter Normwert* zu analysieren, wurde zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die für den ursprünglich geplanten Stratifizierungsfaktor *BPI Schlimmster Schmerz* adjustierte. Die Ergebnisse waren übereinstimmend mit der Primäranalyse und bestätigen, dass die fehlerhafte Stratifizierung keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 hat. Da keine Abweichungen feststellbar waren, wird diese Analyse nicht im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 dargestellt.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit XLH wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da im Anwendungsgebiet lediglich eine randomisierte, kontrollierte Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 entspricht.

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer aus der Studie UX023-CL303 wurde von Studienzentren in den USA und den europäischen Ländern Frankreich (3 Studienzentren), Italien (1 Studienzentrum), Irland (1 Studienzentrum) und Großbritannien (5 Studienzentren) rekrutiert. Durch den Einschluss von europäischen Studienteilnehmern sowie der Tatsache, dass XLH eine genetisch bedingte Erkrankung ist, welche unabhängig von äußeren Einflüssen entsteht, liegen keine Anzeichen vor, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen [39]. Daher wird die doppelblinde, Placebo-kontrollierte

und multizentrische Studie der Phase III (UX023-CL303) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Zusätzlich wird eine weitere Studie, die BUR-GER-Studie, an einem Studienzentrum in Deutschland durchgeführt. Diese schließt Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre) ein. Ziel der Studie ist es, neben der Effektivität von Burosumab auf physiologische Parameter auch Effekte auf die Beweglichkeit und Aktivität im Alltag der Patienten im deutschen Versorgungskontext zu untersuchen. Die Studiendauer ist auf ein Jahr mit einer Zwischenauswertung nach 26 Wochen ausgelegt und befindet sich gerade in der Prüfung des Ethikausschusses.

4.3.1.3.1.2 Gehfähigkeit - RCT

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

Tabelle 4- 28: Operationalisierung von *Gehfähigkeit*

Studie	Operationalisierung
UX023-CL303	Die Messung der motorischen Funktion ist sehr komplex, da sich diese aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt. Fachexperten von der *Osteoarthritis Research Society International (OARSI)* und dem *Outcome Measures in Rheumatology and Clinical Trials* haben deshalb ein Konsensusstatement entwickelt, das eine Zusammenstellung von Tests beinhaltet, die die motorische Funktion von Patienten mit Arthrose in klinischen Studien am besten abbildet [21]. Diese ausgewählten Tests ermöglichen es, den Behandlungserfolg bei Arthrose konsistent und zuverlässig zu messen. Zu dieser Zusammenstellung an validierten Tests zählt der *6-Minuten-Gehdistanz Test (6MWT)*, der in der Studie UX023-CL303 verwendet wurde, um den Einfluss der Burosumab-Therapie auf die körperliche Funktion bei Erwachsenen mit XLH zu analysieren. Hierbei muss der Patient auf einer vorab abgemessenen Strecke kontinuierlich für 6 Minuten gehen. Anschließend wird die zurückgelegte Gesamtstrecke in Metern gemessen. Um eine möglichst hohe Validität zu gewährleisten, wird der Test von vorab geschultem klinischen Personal (bevorzugt lizensierte Physiotherapeuten) auf Basis der *American Thoracic Society Guidelines* (ATS) durchgeführt [22]. Neben der tatsächlichen durchschnittlichen Gesamtdistanz, die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegt wurde, wurde zusätzlich die zurückgelegte Strecke innerhalb der 6 Minuten als Prozentsatz der vorhergesagten Werte auf Grundlage normativer Daten (normiert auf Alter, Geschlecht und Größe) ermittelt. Die vorausgesagte Distanz basiert auf der Publikation von Gibbson et al. und beruht auf einem gesunden Patientenkollektiv, das aus 88 Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 80 Jahren besteht (Altersgruppen 20-40 Jahre, 41-60 Jahre und 61-80 Jahren) [23]. Gegenwärtig existieren Untersuchungen zu klinischen Relevanzschwellen (*minimally important difference*, MID) des 6MWT, die jedoch zu heterogenen Ergebnissen in Abhängigkeit der Patientenpopulation führen [36, 37]. Da spezifisch für XLH bis zum heutigen Tag keine validierten MIDs vorliegen, wurde die klinische Relevanz anhand des Hedges`g bestimmt. Darstellung im Dossier: • Differenz der mittleren Änderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen (Gesamtrate in Meter und Prozentsatz) o Korrigierte Analyse: der fehlerhaft kalkulierte Baseline-Wert eines Studienteilnehmers wurde korrigiert und in die Auswertung mit einbezogen o Sensitivitätsanalyse: Analyse enthält nicht den Studienteilnehmer mit dem fehlerhaften Baseline-Wert

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- 29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gehfähigkeit* 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
UX023-CL303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der *6MWT* ist ein objektives Messinstrument zur Evaluation der körperlichen Funktion. Die Durchführung erfolgte unter Berücksichtigung der Kriterien der *American Thoracic Society Guidelines* durch lizensierte Physiotherapeuten, die vorab geschult wurden. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal und der Prüfarzt waren während der 24-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie der Phase III gegenüber der Behandlung verblindet. Da alle Studienteilnehmer während der 24-wöchigen Phase mindestens einmal die Prüfsubstanz erhielten, umfasst die FAS die gesamte Studienpopulation. Somit fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung unter adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips statt

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt ***Gehfähigkeit*** ein **niedriges Verzerrungspotenzial** vor.

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- 30: Ergebnisse für *Gehfähigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (korrigierte Analyse)

Intervention	***6MWT (6-Minuten-Gehdistanz Test)***							
	Baseline	**Baseline Woche 12**	**Woche 12**	**Baseline Woche 24**	**Woche 24**	**Änderung von Baseline zu Woche 12**	**Änderung von Baseline zu Woche 24**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 24**
	n **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**LsMean[a]** **[95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05:** **Hedges'g [95% KI]**
Korrigierte Analyse[b]								
Gesamtrate – Messung in Meter								
Placebo	65	64	64	64	64	64	64	19,83 [4,19; 35,47] 0,0129 H'g = 0,424 [0,075; 0,773]
(N=66)	367,42 (103,408)	368,80 (103,619)	370,92 (99,567)	367,28 (104,220)	369,44 (103,385)	2,13 (5,026) -0,18 (7,342)	2,16 (5,346) -1,65 (7,865)	
Burosumab	67	64	64	65	65	64	65	
(N=68)	356,78 (109,464)	355,88 (111,604)	373,97 (106,108)	359,51 (109,629)	381,45 (108,464)	18,09 (5,214) 13,33 (6,997)	21,94 (6,076) 18,19 (7,657)	
Gesamtrate – Prozentsatz (%)								
Placebo	65	64	64	64	64	64	64	3,19 [0,96; 5,41] 0,0050 H'g = 0,460 [0,110; 0,809]
(N=66)	52,25 (14,901)	52,44 (14,939)	52,71 (14,054)	52,16 (15,003)	52,42 (14,329)	0,27 (0,703) -0,39 (1,002)	0,26 (0,737) -0,63 (1,079)	
Burosumab	67	64	64	65	65	64	65	
(N=68)	51,43 (15,829)	51,31 (16,128)	54,02 (15,508)	51,87 (15,806)	55,19 (15,857)	2,72 (0,755) 1,80 (0,983)	3,32 (0,889) 2,56 (1,105)	

MWD: Mittelwertsdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung), SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet); LsMean: *Least Squares Means*

[a]: Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell zu Woche 96.

[b]: Bei dieser Analyse wurde ein zunächst fehlerhaft kalkulierter Baseline-Wert eines Studienteilnehmers korrigiert und in die Auswertung mit einbezogen.

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit der Änderung von Baseline des *6MWT* als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Der Baseline-Wert des *6MWT* ist als zusätzliche Kovariable eingefügt. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet.

Erwachsene mit XLH weisen aufgrund der Skelettdeformationen in den unteren Extremitäten, der früh einsetzenden Arthrose und Achsenfehlstellungen häufig einen charakteristischen watschelnden Gang sowie Knochen- und Gelenkschmerzen auf. Die chronische Hypophosphatämie führt zudem zu Osteomalazie, Pseudofrakturen, Enthesopathien, Steifheit und verminderter Muskelkraft. Infolgedessen sind die Bewegungsfähigkeit, das Gleichgewicht und die Koordination stark beeinträchtigt. Um den Einfluss von Burosumab auf die Gehfähigkeit zu untersuchen, wurde der *6MWT* durchgeführt als Indikator für die Mobilität und körperliche Funktionsfähigkeit. Hierbei wurde die durchschnittliche Gesamtstrecke in Metern, die innerhalb von 6 Minuten bewältigt werden konnte (absoluter Wert) gemessen. Des Weiteren wurde die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Strecke als Prozentsatz der vorhergesagten Werte auf Grundlage normativer Daten ermittelt (relativer Wert). Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da bei einem Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe aufgrund eines Kalkulationsfehlers durch das Studienzentrum zu Beginn der Studie ein falscher Baseline-Wert in die Datenbank eingetragen wurde, der nach der Interims-Analyse zu Woche 24 korrigiert wurde. In dieser Analyse wurde der Studienteilnehmer mit dem fehlerhaften Baseline-Wert ausgeschlossen, um zu überprüfen, ob die nachträgliche Korrektur des Baseline-Wertes einen Einfluss auf das Ergebnis in der Studie hat.

6MWT absolute Gehdistanz (korrigierte Analyse)

Die Burosumab-Gruppe wies zu Baseline eine stärkere Beeinträchtigung der Gehfähigkeit als die Placebo-Gruppe auf. Während die Burosumab-Gruppe in 6 min lediglich durchschnittlich 356,78 m zurücklegte, erreichte die Placebo-Gruppe innerhalb dieser Zeit durchschnittlich 367,42 m. Nach 12 Wochen konnte dagegen in der Burosumab-Gruppe bereits eine deutliche Verbesserung der Mobilität gemessen werden: die zurückgelegte Gehstrecke in der Burosumab-Gruppe nahm durchschnittlich um 18,09 m (LsMean: 13,33 m) zu, während die Placebo-Gruppe lediglich durchschnittlich eine Steigerung von 2,13 m (LsMean: -0,18 m) erreichte. Trotz unterschiedlicher Gehdistanz zu Baseline konnte die Burosumab-Gruppe somit bereits nach 12 Wochen eine weitere Strecke zurücklegen als die Placebo-Gruppe. Dieser Trend setzte sich auch in Woche 24 fort. Die adjustierte mittlere Änderung in der Burosumab-Gruppe betrug 18,19 m, in der Placebo-Gruppe verringerte sich die Gehstrecke um 1,65 m. Die Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen von 19,83 m im Vergleich zu Baseline bestätigt den positiven Effekt von Burosumab auf die Gehfähigkeit und war mit p = 0,0129 statistisch signifikant (Tabelle 4- 30).

Gegenwärtig existieren Untersuchungen zu klinischen Relevanzschwellen (MID) des *6MWT*, die jedoch zu heterogenen Ergebnissen in Abhängigkeit der Patientenpopulation führen [40, 41]. Da für XLH bis zum heutigen Tag keine validierten MIDs vorliegen, wurde die klinische Relevanz anhand des Hedges`g bestimmt. Der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Burosumab erreichte nach 24 Wochen jedoch nicht die klinische Relevanzschwelle (H'g = 0,424 [0,075; 0,773]) (Tabelle 4- 30)

6MWT relative Gehdistanz (korrigierte Analyse)

Zusätzlich zu der Gesamtdistanz wurde die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Strecke als Prozentsatz der vorhergesagten Werte auf Grundlage normativer Daten (normiert auf Alter, Geschlecht und Größe) ermittelt. Die hierfür verwendeten Referenzwerte stammten von einem gesunden Patientenkollektiv und beziehen sich auf die Altersgruppen 20-40 Jahre, 41-60 Jahre und 61-80 Jahren [23]. Zu Baseline unterschieden sich die relativen Werte zwischen den Behandlungsgruppen nicht (Burosumab: MW: 51,43 %, Placebo: MW: 52,25 %). Nach 12 Wochen zeigte sich dagegen in der Burosumab-Gruppe eine Verbesserung der Gehfähigkeit, die sich bis zu Woche 24 weiter steigerte. Während in der Burosumab-Gruppe der relative Wert um 2,56 Prozentpunkte anstieg, war in der Placebo-Gruppe eine Verschlechterung um 0,63 Prozentpunkte zu verzeichnen. Die Behandlungsdifferenz von 3,19 Prozentpunkten war mit p = 0,0050 statistisch signifikant (Tabelle 4- 30).

Tabelle 4- 31: Ergebnisse für *Gehfähigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Intervention	***6-Minuten-Gehdistanz Test (6MWT)***							
(N)	**Baseline** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline zu Woche 12** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Änderung von Baseline zu Woche 24** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 24** **LsMean[a] [95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]**
Sensitivitätsanalyse[b] (ohne Studienteilnehmer mit fehlerhaftem Baseline-Wert)								
Gesamtrate – Messung in Meter								
Placebo (N=66)	65 367,42 (103,408)	64 368,80 (103,619)	64 370,92 (99,567)	64 367,28 (104,220)	64 369,44 (103,385)	64 2,13 (5,026) -0,42 (7,348)	64 2,16 (5,346) -1,89 (7,866)	21,08 [5,50, 36,65] 0,0080 H'g = 0,458 [0,107; 0,809]
Burosumab (N=67)	66 355,21 (109,546)	63 354,22 (111,708)	63 372,10 (105,887)	64 357,94 (109,757)	64 381,25 (109,310)	63 17,87 (5,292) 12,69 (6,982)	64 23,31 (6,012) 19,19 (7,640)	
Gesamtrate - Prozentsatz								
Placebo (N=66)	65 52,25 (14,901)	64 52,44 (14,939)	64 52,71 14,054	64 52,16 (15,003)	64 52,42 (14,329)	64 0,27 (0,703) -0,41 (1,002)	64 0,26 (0,737) -0,65 (1,078)	3,36 [1,15; 5,58] 0,0029 H'g = 0,496 [0,144; 0,848]
Burosumab (N=67)	66 51,17 (15,805)	63 51,03 (16,105)	63 53,72 (15,433)	64 51,61 (15,788)	64 55,13 (15,976)	63 2,68 (0,766) 1,71 (0,980)	64 3,53 (0,879) 2,71 (1,101)	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung) SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet)

[a]: Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell zu Woche 96.

[b]: Diese Analyse beinhaltet nicht den Studienteilnehmer mit dem fehlerhaft kalkulierten Baseline-Wert.

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit der Änderung von Baseline des *6MWT* als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlichen Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Der Baseline-Wert des *6MWT* ist als zusätzliche Kovariable eingefügt. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet.

Sensitivitätsanalyse aufgrund einer fehlerhaften Baseline-Wert-Berechnung zu Beginn der Studie

Bei einem Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe wurde zu Beginn der Studie der Baseline-Wert durch das Studienzentrum falsch kalkuliert. Dieser Fehler ist nach der Interimsanalyse zu Woche 24 bemerkt worden und wurde anschließend in der Datenbank korrigiert. Um einen möglichen Einfluss dieser nachträglichen Korrektur auf das Ergebnis des *6MWT* auszuschließen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der dieser Studienteilnehmer ausgeschlossen wurde. Durch den Ausschluss des Studienteilnehmers ergab sich kein abweichendes Ergebnis, so dass die korrigierte Analyse zum Ableiten des Zusatznutzens herangezogen wird (Tabelle 4- 31).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch Burosumab nicht nur die Serumphosphat-Homöostase innerhalb von 24 Wochen wiederhergestellt wird, sondern auch die Gehfähigkeit signifikant verbessert wird.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit XLH wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da im Anwendungsgebiet lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 entspricht.

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer aus der Studie UX023-CL303 wurde von Studienzentren in den USA und den europäischen Ländern Frankreich (3 Studienzentren), Italien (1 Studienzentrum), Irland (1 Studienzentrum) und Großbritannien (5 Studienzentren) rekrutiert. Durch den Einschluss von europäischen Studienteilnehmern sowie der Tatsache, dass XLH eine genetisch bedingte Erkrankung ist, welche unabhängig von äußeren Einflüssen entsteht, liegen keine Anzeichen vor, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen [39]. Daher wird die doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Studie der Phase III (UX023-CL303) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Zusätzlich wird eine weitere Studie, die BUR-GER-Studie, an einem Studienzentrum in Deutschland durchgeführt. Diese schließt Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre) ein. Ziel der Studie ist es, neben der Effektivität von Burosumab auf physiologische Parameter auch Effekte auf die Beweglichkeit und Aktivität im Alltag der XLH-Patienten im deutschen

Versorgungskontext zu untersuchen. Die Studiendauer ist auf ein Jahr mit einer Zwischenauswertung nach 26 Wochen ausgelegt und befindet sich gerade in der Prüfung des Ethikausschusses.

4.3.1.3.1.3 Steifheit und physische Funktion – RCT

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

Tabelle 4- 32 Operationalisierung von Steifheit und physischer Funktion

Studie	Operationalisierung
UX023-CL303	Der *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)*-Fragebogen zählt zu den bei Hüft- und Kniearthrose am häufigsten verwendeten krankheitsspezifischen Messinstrumenten, und wurde durch das Komitee von *Outcome Measures in Rheumatology Arthritis Clinical Trials* (OMERACT) bei Arthrose empfohlen [24, 25]. Ziel dieses patientenberichteten Fragebogens ist es, spezifisch die durch Arthrose in den unteren Extremitäten hervorgerufenen Dysfunktionen und Schmerzen zu erfassen. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 24 Items und unterteilt sich in die 3 Domänen *WOMAC Steifheit* (2 Fragen), *WOMAC Physische Funktion* (17 Fragen) und *WOMAC Schmerzen* (5 Fragen). Zum Messen des Ausmaßes von Arthrose auf die Steifheit und physische Funktion wurde die Likert-Skala von 0 bis 4 verwendet (keine, milde, moderate, schwere und extreme Auswirkung). Dabei werden für jede Domäne die Werte der Antwortmöglichkeiten addiert, so dass sich verschiedene Spannweiten für die einzelnen Domänen ergeben (Steifheit 0-8 Punkte, Physische Funktion 0-68 Punkte). Ein höherer Score indiziert dabei eine höhere Ausprägung an Steifheit sowie funktioneller Beeinträchtigung. Die Scores werden anschließend auf einer metrischen Skala von 0-100 (*normalised units*, normierte Einheiten, nu) normiert, wobei 0 den besten Gesundheitszustand reflektiert und 100 den schlechtesten [24]. Klinische Relevanzschwellen (*minimally important difference*, MID) des WOMAC sind bereits für Patienten mit Arthrose validiert. Für die Domäne *WOMAC Physische Funktion* gilt eine Abnahme des Scores um mindestens 9,3 nu(*normalised units*, nu) und bei der Domäne *WOMAC Steifheit* eine Abnahme des Scores um mindestens 10 nu als klinisch bedeutsame Veränderung [27, 28]. Darstellung im Dossier: • *WOMAC Steifheit* o Differenz der mittleren Änderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen o Responderanalyse: Anteil an XLH-Patienten mit einer Abnahme von ≥ 10 nu zu Woche 24 o Sensitivitätsanalyse aufgrund der fehlerhaften Stratifizierung zu Studienbeginn: Differenz der mittleren Änderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen adjustiert nach dem eigentlichen Stratifizierungsfaktor *BPI Schlimmster Schmerz* o Sensitivitätsanalysen aufgrund fehlender Post-Baseline-Werte: mBOCF (*modified baseline observation carried forward*), BOCF (*baseline observation carried forward*), LOCF (*last observation carried forward*) • *WOMAC Physische Funktion* o Differenz der mittleren Änderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen o Responderanalyse: Anteil an XLH-Patienten mit einer Abnahme von ≥ 9,3 nu zu Woche 24

	○ Sensitivitätsanalyse aufgrund der fehlerhaften Stratifizierung zu Studienbeginn: Differenz der mittleren Änderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen adjustiert nach dem eigentlichen Stratifizierungsfaktor *BPI Schlimmster Schmerz* ○ Sensitivitätsanalysen aufgrund fehlender Post-Baseline-Werte: mBOCF (*modified baseline observation carried forward*), BOCF (*baseline observation carried forward*), LOCF (*last observation carried forward*)

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- 33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Steifheit und Physische Funktion* 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
UX023-CL303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC)*-Fragebogen ist ein selbsterklärender patientenberichteter Fragebogen, dessen Inhaltsvalidität anhand der Leitlinien der FDA überprüft wurde und gewährleistet ist. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal und der Prüfarzt waren während der 24-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase der Studie UX023-CL303 gegenüber der Behandlung verblindet. Da alle Studienteilnehmer während der 24-wöchigen Phase mindestens einmal die Prüfsubstanz erhielten, umfasst die FAS die gesamte Studienpopulation. Somit erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung unter adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips.

Aufgrund der zu Beginn fehlerhaften durchgeführten Stratifizierung (Abschnitt 4.2.5.4, Anhang 4-F) wurden, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, Sensitivitätsanalysen für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte ***WOMAC Steifheit und WOMAC Physische Funktion*** durchgeführt. Diese Analysen waren jedoch übereinstimmend mit den Primäranalysen und bestätigen daher, dass die fehlerhafte Stratifizierung keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 hat.

Der Rücklauf des Fragebogens in der Studie belief sich zu allen Messzeitpunkten auf über 70 %.

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt ***Steifheit und Physische Funktion*** in der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie UX023-CL303 ein **niedriges Verzerrungspotenzial** vor.

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.

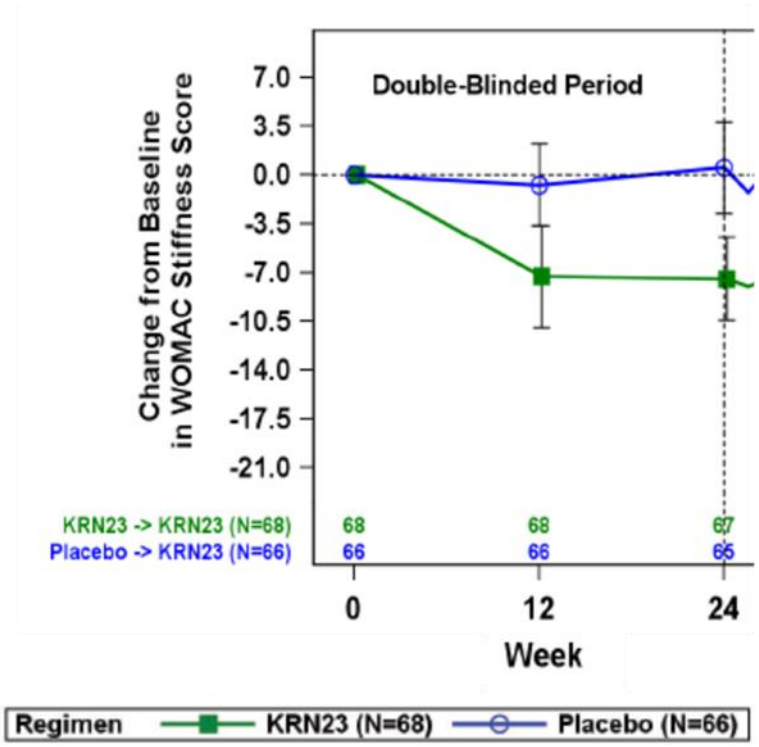
Tabelle 4- 34: Ergebnisse der *Steifheit und Physischen Funktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	**WOMAC *(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis)***							
(N)	**Baseline** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline zu Woche 12** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Änderung von Baseline zu Woche 24** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 24** **LsMean[a]** **[95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05:** **Hedges'g [95% KI]**
WOMAC Steifheit								
Placebo (N=66)	66 61,36 (20,770)	66 61,36 (20,770)	66 59,28 (19,772)	65 61,15 (20,861)	65 60,38 (21,827)	66 -2,08 (2,186) -0,86 (2,784)	65 -0,77 (2,698) 0,46 (3,319)	-8,31 [-14,68, -1,94] 0,0106 H'g = -0,420 [-0,765; -0,075]
Burosumab (N=68)	68 64,71 (20,253)	68 64,71 (20,253)	68 54,23 (25,700)	67 64,37 (20,209)	67 53,73 (20,759)	68 -10,48 (2,792) -7,72 (3,533)	67 -10,63 (2,987) -7,85 (3,034)	
WOMAC Physische Funktion								
Placebo (N=66)	66 43,89 (19,938)	66 43,89 (19,938)	66 40,49 (21,386)	65 43,62 (19,967)	65 42,65 (22,760)	66 -3,41 (1,729) -0,67 (2,633)	65 -0,97 (1,826) 1,79 (2,722)	-4,90 [-9,76, -0,05] 0,0478[b] H'g = -0,389 [-0,735; -0,043]
Burosumab (N=68)	68 50,79 (19,660)	68 50,79 (19,660)	68 43,23 (20,311)	66 50,33 (19,336)	66 43,43 (19,507)	68 -7,56 (1,377) -3,75 (2,075)	66 -6,90 (1,886) -3,11 (2,553)	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung), SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet), LsMean: *Least Squares Means*

[a]: Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell zu Woche 96.[b]: Nach einer Hochberg-Adjustierung für multiples Testen, die laut CSR präspezifiziert war, wurde aufgrund des herabgesetzten Signifikanzniveaus (p<0,025) keine statistische Signifikanz erreicht. Laut dem Methodenpapier des IQWiG muss bei der Nutzenbewertung jedoch nicht für multiples Testen adjustiert werden, so dass dies für die vorliegende Nutzenbewertung nicht von Bedeutung ist [5].

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit der Änderung von Baseline des Endpunkts *WOMAC Steifheit bzw. WOMAC Physische Funktion* als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Der Baseline-Wert des Endpunkts *WOMAC Steifheit bzw. WOMAC Physische Funktion* ist als zusätzliche Kovariable eingefügt. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet.



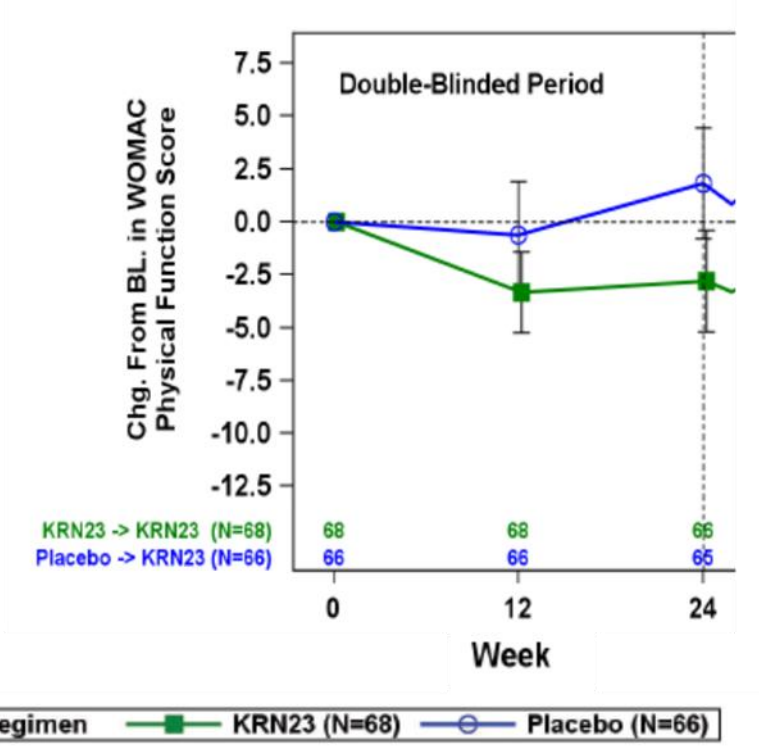


Abbildung 5 Mittelwerte für die Endpunkte *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* über den Verlauf der 24-wöchgen doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303.

Der *WOMAC*-Fragebogen zählt zu den bei Hüft- und Kniearthrosen am häufigsten verwendeten krankheitsspezifischen Messinstrumenten und wird durch das Komitee von *Outcome Measures in Rheumatology Arthritis Clinical Trials* (OMERACT) bei Arthrose empfohlen [24, 25]. Ziel dieses patientenberichteten Fragebogens ist es, spezifisch die durch Arthrose in den unteren Extremitäten hervorgerufenen Dysfunktionen und Schmerzen zu erfassen. Der Fragebogen umfasst die drei Domänen *Steifheit*, *Physische Funktion* und *Schmerz*. Die Werte werden anhand einer metrischen Skala von 0-100 normiert, wobei ein höherer Score einen schlechteren Gesundheitszustand reflektiert, null dagegen den besten Gesundheitszustand. Da die Domäne *WOMAC Schmerz* sowie der *WOMAC Gesamtscore* post-hoc analysiert wurden, werden die Ergebnisse nicht im Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

Domäne WOMAC Steifheit

Zu den Ursachen der stark ausgeprägten Steifheit von XLH-Patienten zählen die durch den chronischen Phosphatverlust bedingten Skelettdeformationen, (Pseudo-)Frakturen, Enthesopathien und die früh einsetzende Arthrose. Chronisch niedrige Serumphosphat-Konzentrationen führen zudem zu einer unzureichenden Versorgung der Muskulatur mit ATP, wodurch die Entspannung der Muskulatur beeinträchtigt wird und die Versteifung des Muskel-Sehnen-Apparates gefördert wird [42, 43]. Infolgedessen sind die Muskelfunktion und die körperliche Beweglichkeit stark eingeschränkt.

Der Mittelwert der Domäne *WOMAC Steifheit* betrug in der Burosumab-Gruppe zu Baseline 64,71 und in der Placebo-Gruppe 61,36. Dies entspricht einem etwas stärkeren Ausmaß an Steifheit, als gewöhnlich bei Patienten mit Arthrose zu beobachten ist, und spiegelt die ausgeprägte rheumatische Manifestation von XLH in der Studienpopulation wider [44]. Schon bereits nach 12 Wochen zeigte sich unter der Burosumab-Therapie eine Verbesserung der Steifheit. Während die adjustierte mittlere Änderung (LsMean) in der Burosumab-Gruppe -7,72 betrug, konnte in der Placebo-Gruppe lediglich eine adjustierte mittlere Änderung von -0,86 erzielt werden. Zu Woche 24 konnte die Verringerung der Steifheit in der Burosumab-Gruppe weiterhin aufrechterhalten werden (LsMean: -7,85), während sich in der Placebo-Gruppe das Ausmaß der Steifheit leicht verschlechterte (LsMean: 0,46). Dies wird auch anhand der Behandlungsdifferenz zu Woche 24 ersichtlich, die mit -8,31 statistisch signifikant ($p = 0,0106$) jedoch nicht klinisch relevant (H'g = -0,420 [-0,765; -0,075]) war (Tabelle 4- 34, Abbildung 5).

Domäne WOMAC Physische Funktion:

Obwohl die Burosumab-Gruppe (MW: 50,79) zu Baseline eine stärkere Beeinträchtigung der physischen Funktion aufwies (Placebo: MW: 43,89), konnte nach 12 Wochen nur noch ein geringer Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Burosumab: MW: 43,23; Placebo: MW: 40,49). Während die adjustierte mittlere Änderung in der Burosumab-Gruppe -3,75 betrug, wurde in der Placebo-Gruppe lediglich eine adjustierte mittlere Änderung von -0,67 gemessen. Zu Woche 24 nahm die Beeinträchtigung der physischen Funktion in der Burosumab-Gruppe (LsMean: -3,11) weiterhin ab, in der Placebo-

Gruppe war dagegen eine Verschlechterung der physischen Funktion (LSMean: 1,79) zu verzeichnen. Die Behandlungsdifferenz zu Woche 24 von -4,90 unterstreicht die Überlegenheit von Burosumab und war mit p = 0,0478 statistisch signifikant jedoch nicht klinisch relevant (H'g = -0,389 [-0,735; -0,043]) (Tabelle 4- 34, Abbildung 5).

Responderanalysen des WOMAC

Tabelle 4- 35: Ergebnisse für *Steifheit und Physische Funktion – Responderanalyse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis) - Responderanalyse				
	Woche 24			
Population (N)	**Patienten n (%)**	**OR[a] [95% KI] p-Wert**	**RR[b] [95% KI] p-Wert**	**ARD[b] [95% KI] p-Wert**
WOMAC Score Steifheit ≥ 10,0 nu				
Burosumab (N=68)	38 (55,9)	1,559 [0,778; 3,125] 0,2089	1,272 [0,901; 1,795] 0,2263	0,119 [-0,049; 0,288] 0,2263
Placebo (N=66)	29 (43,9)			
WOMAC Score Physische Funktion ≥ 9,3 nu				
Burosumab (N=68)	24 (35,3)	1,445 [0,683; 3,059] 0,3334	1,294 [0,778; 2,152] 0,3551	0,080 [-0,076; 0,237] 0,3551
Placebo (N=66)	18 (27,3)			

N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Responder; %: Anteil von N; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*, RR: *Risk Ratio*, ARD: *Adjusted Risk Difference* (Absolute Risikoreduktion), nu: normalised units

Responder sind definiert als Studienteilnehmer, die nach 24 Wochen eine Abnahme der Steifheit um mind. 10 nu bzw. Abnahme der Physischen Funktion um mind. 9,3 nu aufwiesen.

[a]: Das logistische Regressionsmodell beinhaltet die Behandlungsgruppe, den tatsächlichen Stratifizierungsfaktor (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) und die Altersgruppen als unabhängige Variablen.

[b]: Berechnung der Effektmodifikatoren (OR, RR und ARD) erfolgte post-hoc.

Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Steifheit wurde zu Woche 24 bei 55,9 % der Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe erzielt. In der Placebo-Gruppe betrug der Anteil dagegen nur 43,9 % (*Odds Ratio* [95% KI]: 1,559 [0,778, 3,125], p = 0,2089). Bei der Domäne *WOMAC Physische Funktion* erlangten 35,3 % der Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe und 27,3 % der Placebo-Gruppe eine klinisch bedeutsame Verbesserung von mindestens 9,3 nu (*Odds Ratio* [95% KI]: 1,445 [0,683; 3,059], p = 0,3334) (Tabelle 4- 35).

Sensitivitätsanalyse aufgrund der fehlerhaften Stratifizierung zu Studienbeginn

Ursprünglich sollte die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 anhand der Frage 3 *Brief Pain Inventory* (*BPI) Schlimmster Schmerz* des patientenberichteten Fragebogens *BPI* und der Region erfolgen. Hierfür wurde der Schmerz anhand eines Patiententagebuchs 7 Tage vor der Baseline-Visite sowie am Tag der Visite mit einer verkürzten Form des Fragebogens *BPI* bestimmt. Die verkürzte Form des Fragebogens enthielt die Fragen 3-6 der ursprünglichen Version. Da Frage 1 (Vorhandensein von Schmerzen, die sich von Alltagsschmerzen unterscheiden) und Frage 2 (Lokalisation der Schmerzen) nicht mit aufgeführt wurden, erfolgte eine neue Nummerierung der einzelnen Items, so dass Frage 3 (*BPI Schlimmster Schmerz*) als Frage 1 klassifiziert wurde und Frage 5 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) als Frage 3. Das für die Stratifizierung verwendete *Interactive web response system* (IWRS) war jedoch nicht daran angepasst, so dass für die Stratifizierung nicht Frage 1 (*BPI Schlimmster Schmerz*) sondern Frage 3 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) verwendet wurde (Anhang 4-E 8b).

Tabelle 4- 36: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303

Ursprüngliche Nummerierung	Nummerierung im IWRS[a]	*Brief Pain Inventory*
1	-[b]	Die meisten von uns haben von Zeit zu Zeit Schmerzen (z. B. Kopf-schmerzen, Zahnschmerzen, bei Verstauchungen). Hatten Sie heute andere als diese Alltagsschmerzen?
2	-[b]	Schraffieren Sie in nachstehender Zeichnung die Gebiete, in denen Sie Schmerzen haben. Markieren Sie mit "X" die Stelle, die Sie am meisten schmerzt.
3	***1***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **stärksten Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
4	2	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre geringsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:
5	***3***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **durchschnittlichen Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
6	4	Kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Schmerzen Sie in diesem Moment haben.
7	-[b]	Welche Behandlungen oder Medikamente erhalten Sie gegen Ihre Schmerzen?
8	-[b]	Bitte denken Sie an die vergangenen 24 Stunden. Wieviel Schmerz-linderung haben Sie durch Behandlungen oder Medikamente erfahren? Bitte kreisen Sie die Prozentzahl ein, die am besten die Schmerz-linderung zeigt.
9 A-G	-[b]	Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Schmerzen Sie in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt haben:

[a]: IWRS: *Interactive web response system;* [b]: für die Stratifizierung wurde eine verkürzte Form des BPI-Fragebogens verwendet, der nur die Items der Domäne Schmerzintensität enthielt.

Da die Studienteilnehmerrekrutierung bereits stattfand, als der Fehler im IWRS entdeckt wurde, wurde beschlossen, mit der Stratifizierung fortzufahren. Dies wurde jedoch als Protokollabweichung im *Electronic Data Capture System* (EDC) dokumentiert. 72,4 % und

27,6 % der Studienteilnehmer wurden anhand der Stratifizierung in die Kategorien *BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 bzw. *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0 eingeteilt. Bezogen auf den ursprünglich geplanten Stratifizierungsfaktor entsprachen 32,8 % bzw. 67,2 % der Studienteilnehmer den Kategorien *BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0. Bei 60 % der Studienteilnehmer entsprach der durchschnittliche Schmerz (*BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0) dem schlimmsten Schmerz (*BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0). Der Pearson Korrelationskoeffizient r zwischen den Gruppen betrug 0,82256 ($p < 0,001$) und stützt die Annahme, dass der Einfluss der fehlerhaften Stratifizierung minimal ist.

Um einen möglichen Einfluss der fehlerhaften Stratifizierung auf die sekundären Wirksamkeitsendpunkte *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* zu analysieren, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die für den ursprünglich geplanten Stratifizierungsfaktor *BPI Schlimmster Schmerz* adjustieren. Diese Analysen waren jedoch übereinstimmend mit den Primäranalysen und bestätigen daher, dass die fehlerhafte Stratifizierung keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 hat. Da keine Abweichungen feststellbar sind, wird diese Analyse nicht im Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

Sensitivitätsanalysen aufgrund fehlender Post-Baseline-Werte

Um den Einfluss von fehlenden Post-Baseline Werten auf die Ergebnisse zu überprüfen, erfolgten für die beiden sekundären Wirksamkeitsendpunkte *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* zusätzliche Sensitivitätsanalysen (LOCF, mBOCF, BOCF). Diese Analysen waren jedoch übereinstimmend mit den Primäranalysen, wodurch bestätigt wird, dass eine Imputation von Werten keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse hat. Daher werden diese Auswertungen nicht im Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit XLH wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da im Anwendungsgebiet lediglich eine randomisierte, kontrollierte Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 entspricht.

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer aus der Studie UX023-CL303 wurde von Studienzentren in den USA und den europäischen Ländern Frankreich (3 Studienzentren), Italien (1 Studienzentrum), Irland (1 Studienzentrum) und Großbritannien (5 Studienzentren) rekrutiert. Durch den Einschluss von europäischen Studienteilnehmern sowie der Tatsache, dass XLH eine genetisch bedingte Erkrankung ist, welche unabhängig von äußeren Einflüssen entsteht, liegen keine Anzeichen vor, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen [39]. Daher wird die doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Studie der Phase III (UX023-CL303) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Zusätzlich wird eine weitere Studie, die BUR-GER-Studie, an einem Studienzentrum in Deutschland durchgeführt. Diese schließt Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre) ein. Ziel der Studie ist es, neben der Effektivität von Burosumab auf physiologische Parameter auch Effekte auf die Beweglichkeit und Aktivität im Alltag der XLH-Patienten im deutschen Versorgungskontext zu untersuchen. Die Studiendauer ist auf ein Jahr mit einer Zwischenauswertung nach 26 Wochen ausgelegt und befindet sich gerade in der Prüfung des Ethikausschusses.

4.3.1.3.1.4 Schmerzerhebung- RCT

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 *Schmerzerhebung*

Studie	Operationalisierung
UX023-CL303	Der Endpunkt Schmerz wurde anhand der Kurzform des *Brief Pain Inventory* (*BPI*) erhoben, einem patientenberichteten Fragebogen, der den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden abfragt. Dieser Fragebogen wurde ursprünglich zur Evaluation des Schmerzes von Krebspatienten entwickelt, ist mittlerweile jedoch auch für nicht-tumorbedingte Schmerzen aufgrund von Arthrose sowie bei Rückenschmerzen und bei XLH etabliert und validiert [31]. In dem Fragebogen wird anhand von vier Items die Schmerzintensität mit einer 11-Punkte-Skala (0=kein Schmerz bis 10= Schlimmster Schmerz, den man sich vorstellen kann) ermittelt (Frage 3-6: *BPI Schlimmster Schmerz*, *BPI Durchschnittlicher Schmerz*, *BPI Geringster Schmerz* und *BPI Derzeitiger Schmerz*). Zusätzlich wird die Schmerzinterferenz anhand von 7 Items adressiert (9A-9G). Die Auswertung erfolgt ebenfalls anhand einer 11-Punkte-Skala und reicht von 0 (keine Interferenz) bis 10 (stärkste Interferenz). Die Schmerzinterferenz bezieht sich hierbei auf die Beeinträchtigung bei der Ausführung von Alltagsaktivitäten (Gehfähigkeit, Schlaf, Stimmung, Lebensqualität, generelle Aktivitäten, Arbeit und Beziehungen zu anderen). In der Studie UX023-CL303 wurde die Frage 3 *BPI Schlimmster Schmerz* als sekundärer Endpunkt separat erhoben, da diese den ursprünglichen Stratifizierungsfaktor darstellt. Die anderen Items wurden dagegen zusätzlich deskriptiv ausgewertet. Klinische Relevanzschwellen (*minimally important difference*, MID) des BPI sind bereits für Patienten mit chronischen Schmerzen validiert. Der kleinste relevante Unterschied (*minimally important difference*, MID), der von einem Patienten wahrgenommen werden kann, ist eine Abnahme des *BPI Schlimmster Schmerzes* um mindestens 15 %, wobei eine Abnahme um 30 % eine für den Patienten bedeutsame Linderung des chronischen Schmerzes darstellt [45]. Darstellung im Dossier: • *BPI Schlimmster Schmerz* o Differenz der mittleren Änderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen o Responderanalyse: Anteil an XLH-Patienten mit einer Abnahme des *BPI Schlimmsten Schmerz* von ≥ 15 % und ≥ 30 % zu Woche 24 o Sensitivitätsanalyse aufgrund der fehlerhaften Stratifizierung zu Studienbeginn: Differenz der mittleren Änderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen adjustiert nach dem eigentlichen Stratifizierungsfaktor *BPI Durchschnittlicher Schmerz* o Sensitivitätsanalysen aufgrund fehlender Post-Baseline-Werte: mBOCF (*modified baseline observation carried forward*), BOCF (*baseline observation carried forward*), LOCF (*last observation carried forward*) • *BPI Schmerzintensität* o Differenz der mittleren Änderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen • *BPI Schmerzinterferenz* o Differenz der mittleren Änderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen

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 *Schmerzerhebung* 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**
UX023-CL303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der *Brief Pain Inventory (BPI)*-Fragebogen ist ein patientenberichteter Fragenbogen, der kein Training der Studienteilnehmer erforderte. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal und der Prüfarzt waren während der 24-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase der Studie gegenüber der Behandlung verblindet. Da alle Studienteilnehmer während der 24-wöchigen Phase mindestens einmal die Prüfsubstanz erhielten, umfasst die FAS die gesamte Studienpopulation. Somit fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung unter adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips statt.

Aufgrund der zu Beginn fehlerhaften durchgeführten Stratifizierung (Abschnitt 4.2.5.4, Anhang 4-F) wurden, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, Sensitivitätsanalysen für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt ***BPI Schlimmster Schmerz*** durchgeführt. Diese Analysen waren jedoch übereinstimmend mit den Primäranalysen und bestätigen daher, dass die fehlerhafte Stratifizierung keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 hat.

Der Rücklauf des Fragebogens in der Studie belief sich zu allen Messzeitpunkten auf über 70 %.

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt ***Schmerzerhebung*** (*BPI Schlimmster Schmerz, BPI Schmerzinterferenz und BPI Schmerzintensität*) in der randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie UX023-CL303 ein **niedriges Verzerrungspotenzial** vor.

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- 39: Ergebnisse für *Schmerzerhebung (BPI Schlimmster Schmerz)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	***BPI (Brief Pain Inventory)***							
(N)	**Baseline** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline zu Woche 12** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Änderung von Baseline zu Woche 24** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 24** **LsMean[a] [95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]**
BPI Schlimmster Schmerz								
Placebo	66	66	66	65	65	66	65	
(N=66)	6,54 (1,433)	6,54 (1,433)	6,03 (1,955)	6,51 (1,417)	6,09 (2,013)	-0,52 (0,192) -0,38 (0,207)	-0,42 (0,218) -0,32 (0,222)	-0,46 [-1,00; 0,08] 0,0919 -
Burosumab	68	68	68	67	67	68	67	
(N=68)	6,81 (1,308)	6,81 (1,308)	5,99 (1,762)	6,80 (1,316)	5,82 (1,916)	-0,82 (0,177) -0,63 (0,194)	-0,98 (0,191) -0,79 (0,211)	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung), SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet), LsMean: *Least Squares Means*

[a]: Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell zu Woche 96.

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit dem Änderung von Baseline des Endpunkts *BPI Schlimmster Schmerz* als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Der Baseline-Wert des Endpunkts *BPI Schlimmster Schmerz* ist als zusätzliche Kovariable eingefügt. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet.

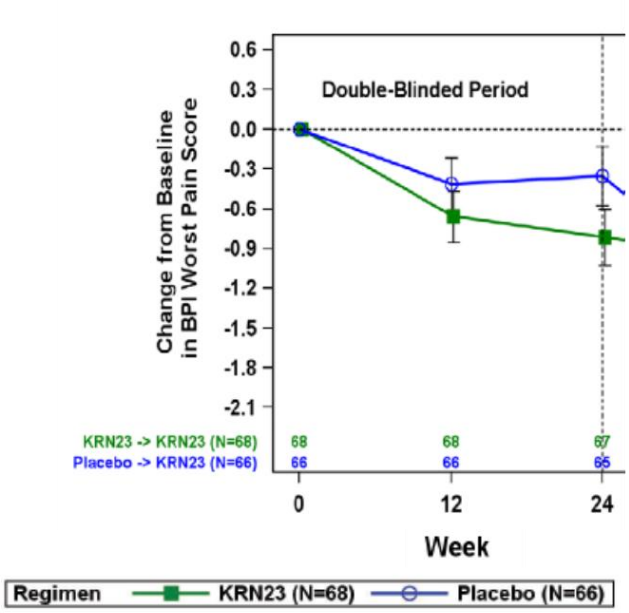


Abbildung 7 Mittelwerte für den Endpunkt *BPI Schlimmster Schmerz* über den Verlauf der 24-wöchgen doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303.

Aufgrund der Skelettdeformationen, der früh einsetzenden Arthrose und damit verbundener Steifheit, den Enthesopathien, der Osteomalazie und den (Pseudo-)Frakturen leiden XLH-Patienten an stark ausgeprägten chronischen Knochen- und Gelenkschmerzen, die zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Alltags führen. Um den Einfluss der Burosumab-Therapie auf die XLH-assoziierten Schmerzen zu analysieren, wurde daher der *Brief Pain Inventory* (BPI) eingesetzt, ein patientenberichteter Fragebogen, der sowohl den *BPI Schlimmsten Schmerz*, die *BPI Schmerzintensität* als auch die *BPI Schmerzinterferenz* anhand einer 11-Punkte Skala misst. Ein höherer Wert zeigt hierbei eine größere Beeinträchtigung bzw. stärkere Schmerzen an.

BPI Schlimmster Schmerz

Die starke Ausprägung von XLH-bedingten Schmerzen wird anhand der Baseline-Werte des *BPI Schlimmsten Schmerzes* zu Studienbeginn ersichtlich: 72 % der Studienteilnehmer (Burosumab-Gruppe: 78 %, Placebo: 65 %) wiesen einen *BPI Schlimmsten Schmerz* von über 6 auf einer Skala von 0-10 auf. Zu Woche 12 zeigte sich jedoch bereits anhand der adjustierten mittleren Veränderung eine Tendenz zu einer stärkeren Abnahme des *BPI Schlimmsten Schmerzes* in der Burosumab-Gruppe (Burosumab: LsMean -0,63, Placebo: LsMean -0,38). Diese Tendenz setzte sich ebenfalls zu Woche 24 weiter fort. Die Behandlungsdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug -0,46, war jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,0919) (Tabelle 4- 39, Abbildung 7).

Sensitivitätsanalyse aufgrund der fehlerhaften Stratifizierung zu Studienbeginn:

Ursprünglich sollte die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 anhand der Frage 3 *Brief Pain Inventory* (*BPI) Schlimmster Schmerz* des patientenberichteten Fragebogens *BPI* und der Region erfolgen. Hierfür wurde der Schmerz anhand eines Patiententagebuchs 7 Tage vor der Baseline-Visite sowie am Tag der Visite mit einer verkürzten Form des Fragebogens *BPI* bestimmt. Die verkürzte Form des Fragebogens enthielt die Fragen 3-6 der ursprünglichen Version. Da Frage 1 (Vorhandensein von Schmerzen, die sich von Alltagsschmerzen unterscheiden) und Frage 2 (Lokalisation der Schmerzen) nicht mit aufgeführt wurden, erfolgte eine neue Nummerierung der einzelnen Items, so dass Frage 3 (*BPI Schlimmster Schmerz*) als Frage 1 klassifiziert wurde und Frage 5 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) als Frage 3. Das für die Stratifizierung verwendete *Interactive web response system* (IWRS) war jedoch nicht daran angepasst, so dass für die Stratifizierung nicht Frage 1 (*BPI Schlimmster Schmerz*) sondern Frage 3 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) verwendet wurde (Anhang 4-E 8b).

Tabelle 4- 40: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303

Ursprüngliche Nummerierung	Nummerierung im IWRS[a]	*Brief Pain Inventory*
1	-[b]	Die meisten von uns haben von Zeit zu Zeit Schmerzen (z. B. Kopf-schmerzen, Zahnschmerzen, bei Verstauchungen). Hatten Sie heute andere als diese Alltagsschmerzen?
2	-[b]	Schraffieren Sie in nachstehender Zeichnung die Gebiete, in denen Sie Schmerzen haben. Markieren Sie mit "X" die Stelle, die Sie am meisten schmerzt.
3	***1***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **stärksten Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
4	2	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre geringsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:
5	***3***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **durchschnittlichen Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
6	4	Kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Schmerzen Sie in diesem Moment haben.
7	-[b]	Welche Behandlungen oder Medikamente erhalten Sie gegen Ihre Schmerzen?
8	-[b]	Bitte denken Sie an die vergangenen 24 Stunden. Wieviel Schmerz-linderung haben Sie durch Behandlungen oder Medikamente erfahren? Bitte kreisen Sie die Prozentzahl ein, die am besten die Schmerz-linderung zeigt.
9 A-G	-[b]	Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Schmerzen Sie in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt haben:

[a]: IWRS: *Interactive web response system;* [b]: für die Stratifizierung wurde eine verkürzte Form des BPI-Fragebogens verwendet, der nur die Items der Domäne Schmerzintensität enthielt.

Da die Studienteilnehmerrekrutierung bereits stattfand, als der Fehler im IWRS entdeckt wurde, wurde beschlossen mit der Stratifizierung fortzufahren. Dies wurde jedoch als Protokollabweichung im *Electronic Data Capture System* (EDC) dokumentiert. 72,4 % und

27,6 % der Studienteilnehmer wurden anhand der Stratifizierung in die Kategorien *BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 bzw. *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0 eingeteilt. Bezogen auf den ursprünglich geplanten Stratifizierungsfaktor entsprachen 32,8 % bzw. 67,2 % der Studienteilnehmer den Kategorien *BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0. Bei 60 % der Studienteilnehmer entsprach der durchschnittliche Schmerz (*BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0) dem schlimmsten Schmerz (*BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0). Der Pearson Korrelationskoeffizient r zwischen den Gruppen betrug 0,82256 ($p < 0,001$) und stützt die Annahme, dass der Einfluss der fehlerhaften Stratifizierung minimal ist.

Um einen möglichen Einfluss der fehlerhaften Stratifizierung auf den sekundären Wirksamkeitsendpunkt *BPI Schlimmster Schmerz* zu analysieren, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der in das GEE-Modell anstelle der Kovariate *BPI Schlimmster Schmerz* die Kovariate *BPI Durchschnittlicher Schmerz* mit aufgenommen wurde. Die Ergebnisse waren übereinstimmend mit der Primäranalyse und bestätigen, dass die fehlerhafte Stratifizierung keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie UX023-CL303 hat. Da keine Abweichungen feststellbar waren, wird diese Analyse nicht im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.

Sensitivitätsanalysen aufgrund fehlender Post-Baseline Werte:

Um den Einfluss von fehlenden Post-Baseline Werten auf die Ergebnisse zu überprüfen, wurde für den Endpunkt *BPI Schlimmster Schmerz* Sensitivitätsanalysen (LOCF, mBOCF, BOCF) durchgeführt. Die Ergebnisse waren übereinstimmend mit der Primäranalyse, wodurch bestätigt wird, dass eine Imputation von Werten keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse hat. Daher werden diese Auswertungen nicht im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.

Responderanalyse des BPI Schlimmsten Schmerzes

Tabelle 4- 41 Ergebnisse für *Schmerzerhebung – Responderanalyse* für *BPI Schlimmster Schmerz* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BPI (Brief Pain Inventory) Schlimmster Schmerz - Responderanalyse				
Population (N)	**Woche 24**			
	Patienten n (%)	**OR[a] [95% KI] p-Wert**	**RR[b] [95% KI] p-Wert**	**ARD[b] [95% KI] p-Wert**
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des BPI Schlimmsten Schmerzes um ≥ 15 %				
Burosumab (N=68)	29 (42,6)	1,370 [0,668; 2,808] 0,3873	1,224 [0,796; 1,881] 0,3800	0,078 [-0,086; 0,242] 0,3800
Placebo (N=66)	23 (34,8)			
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des BPI Schlimmsten Schmerzes um ≥ 30 %				
Burosumab (N=68)	17 (25,0)	1,466 [0,625; 3,437] 0,3759	1,375 [0,713; 2,652] 0,4036	0,068 [-0,071; 0,207] 0,4036
Placebo (N=66)	12 (18,2)			

N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Responder*;* %: Anteil von N; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*, RR: *Risk Ratio*, ARD: *Adjusted Risk Difference* (Absolute Risikoreduktion)

Responder sind definiert als Studienteilnehmer, die nach 24 Wochen eine Abnahme des Endpunkts *BPI Schlimmster Schmerz* um mind. 15 % bzw. 30 % aufwiesen.

[a]: Das logistische Regressionsmodell beinhaltet die Behandlungsgruppe und die Altersgruppen als unabhängige Variablen.

[b]: Berechnung der Effektmodifikatoren (OR, RR und ARD) erfolgte post-hoc.

Bei 42,6 % der Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe und bei 34,8 % der Placebo-Gruppe konnte im Verlauf bis zu Woche 24 eine Abnahme des chronischen Schmerzes um mindestens 15 % festgestellt werden (*Odds Ratio* [95% KI]: 1,370 [0,668; 2,808], p-Wert = 0,3873) (Tabelle 4- 41). Eine Abnahme des Endpunkts *BPI Schlimmster Schmerz* um 30 % erreichten dagegen 25 % der Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe und 18,2 % der Placebo-Gruppe (*Odds Ratio* [95%-KI]: 1,446 [0,625; 3,437], p-Wert = 0,3759) (Tabelle 4- 41).

Tabelle 4- 42 Ergebnisse für *Schmerzerhebung* (*BPI Schmerzintensität* und *BPI Schmerzinterferenz*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	***BPI (Brief Pain Inventory)***							
(N)	**Baseline** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline zu Woche 12** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Änderung von Baseline zu Woche 24** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 24** **LsMean[a] [95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]**
BPI Schmerzintensität								
Placebo	66	66	66	65	65	66	65	
(N=66)	4,92 (1,547)	4,92 (1,547)	4,45 (1,897)	4,88 (1,528)	4,65 (2,130)	-0,47 (0,159) -0,38 (0,155)	-0,23 (0,210) -0,17 (0,196)	-0,43 [-0,93; 0,07] 0,0940 -
Burosumab	68	68	68	67	67	68	67	
(N=68)	5,18 (1,531)	5,18 (1,531)	4,56 (1,733)	5,17 (1,541)	4,45 (1,875)	-0,63 (0,148) -0,50 (0,157)	-0,73 (0,162) -0,60 (0,164)	
BPI Schmerzinterferenz								
Placebo	66	66	66	65	65	66	65	
(N=66)	4,76 (2,174)	4,76 (2,174)	4,17 (2,442)	4,70 (2,138)	4,16 (2,385)	-0,59 (0,198) -0,29 (0,228)	-0,54 (0,212) -0,28 (0,258)	-0,13 [-0,70; 0,44] 0,6527 -
Burosumab	68	68	68	67	67	68	67	
(N=68)	5,23 (2,237)	5,23 (2,237)	4,30 (2,379)	5,18 (2,212)	4,36 (2,348)	-0,93 (0,198) -0,52 (0,213)	-0,81 (0,221) -0,41 (0,226)	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation*, Standardabweichung, SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet); LsMean: *Least Squares Means*

[a]: Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell zu Woche 96.

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit der Änderung von Baseline des Endpunkts *BPI Schmerzinterferenz/Schmerzintensität* als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Der Baseline-Wert des Endpunkts *BPI Schmerzinterferenz/Schmerzintensität* ist als zusätzliche Kovariable eingefügt. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet.

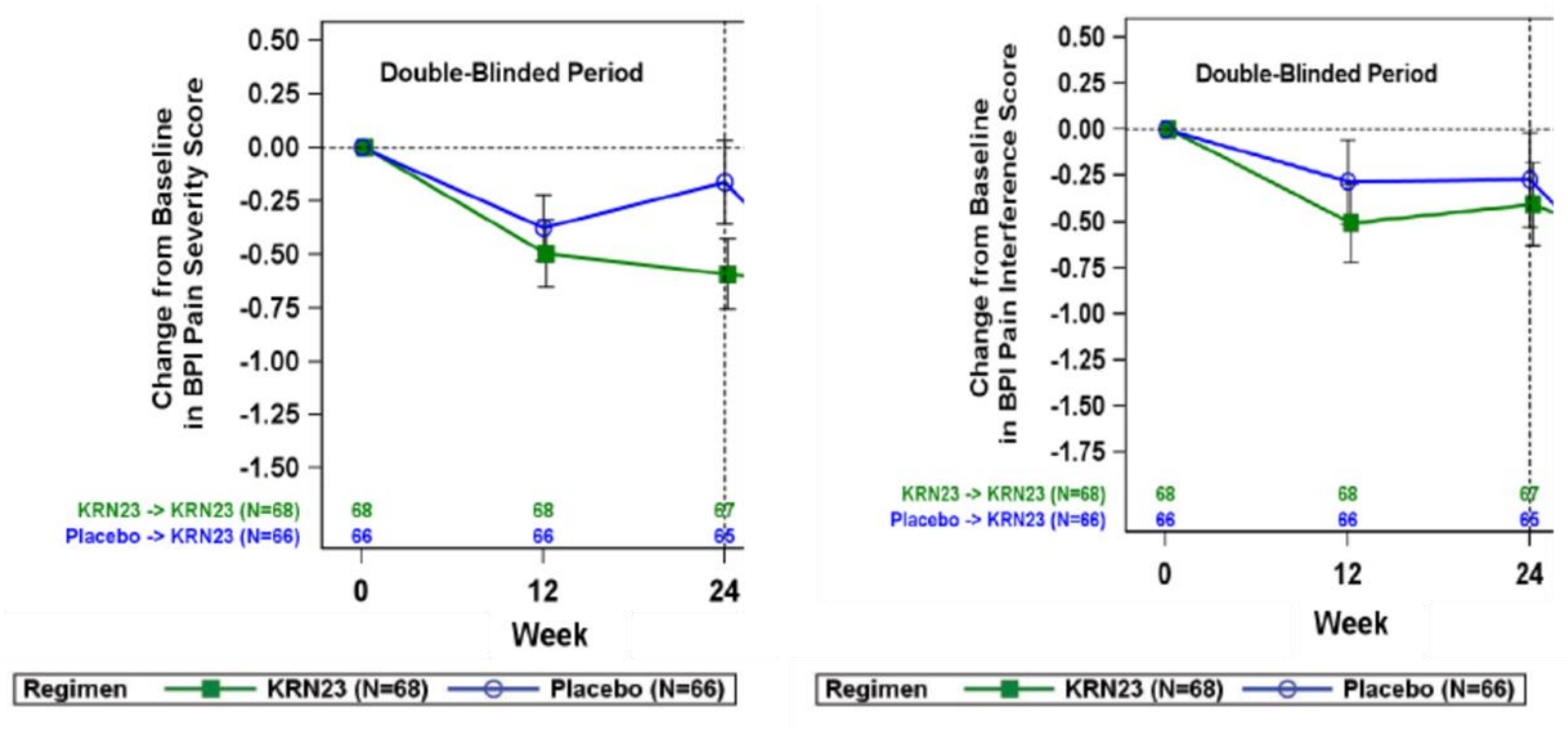


Abbildung 8 Mittelwerte für den Endpunkte *BPI Schmerzintensität* und *BPI Schmerzinterferenz* über den Verlauf der 24-wöchgen doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303.

BPI Schmerzintensität:

Die Schmerzintensität wurde anhand von 4 Items mit einer 11-Punkte-Skala ermittelt. Zu Baseline wiesen die Burosumab- und die Placebo-Gruppe (MW: 5,18 vs. MW: 4,92) ähnliche Messwerte auf. Bereits zu Woche 12 zeigte sich jedoch eine Tendenz zu einer stärkeren Abnahme der Schmerzintensität durch Burosumab (LsMean -0,50) im Vergleich zu Placebo (LsMean -0,38). Diese Tendenz verstärkte sich weiterhin zu Woche 24 (Burosumab: LsMean -0,60, Placebo: LsMean -0,17). Die Behandlungsdifferenz von -0,43 erzielte jedoch mit p = 0,0940 keine statistische Signifikanz (Tabelle 4- 42, Abbildung 8).

BPI Schmerzinterferenz:

Zusätzlich zu den Domänen *BPI Schlimmster Schmerz* und *BPI Schmerzintensität* wurde auch der Einfluss von Burosumab auf die *Schmerzinterferenz* evaluiert. Dies beinhaltet die Beeinträchtigung von XLH-Patienten bei Alltagsaktivitäten wie z. B. der Gehfähigkeit, dem Schlaf, der Arbeit und der Lebensqualität. Zu Baseline wies die Burosumab-Gruppe mit einem Mittelwert von 5,23 eine leicht höhere Schmerzinterferenz als die Placebo-Gruppe (MW: 4,76) auf. Nach 12 Wochen zeigte sich eine Tendenz in der Reduktion der Schmerzinterferenz zugunsten von Burosumab (LsMean: -0,52). In der Placebo-Gruppe betrug die adjustierte mittlere Änderung dagegen nur -0,29. Nach 24 Wochen war der Unterschied zu Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen jedoch wieder leicht geringer (Burosumab: LsMean: -0,41, Placebo: LsMean: -0,28). Die Behandlungsdifferenz zwischen den beiden Gruppen von -0,13 war mit p=0,6527 nicht statistisch signifikant (Tabelle 4- 42, Abbildung 8).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit XLH wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da im Anwendungsgebiet lediglich eine randomisierte, kontrollierte Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 entspricht.

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer aus der Studie UX023-CL303 wurde von Studienzentren in den USA und den europäischen Ländern Frankreich (3 Studienzentren), Italien (1 Studienzentrum), Irland (1 Studienzentrum) und Großbritannien (5 Studienzentren) rekrutiert. Durch den Einschluss von europäischen Studienteilnehmern sowie aufgrund der

Tatsache, dass XLH eine genetisch bedingte Erkrankung ist, welche unabhängig von äußeren Einflüssen entsteht, liegen keine Anzeichen vor, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen [39]. Daher wird die doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Studie der Phase III (UX023-CL303) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Zusätzlich wird eine weitere Studie, die BUR-GER-Studie, an einem Studienzentrum in Deutschland durchgeführt. Ziel der Studie ist es, neben der Effektivität von Burosumab auf physiologische Parameter auch Effekte auf die Beweglichkeit und Aktivität im Alltag der XLH-Patienten im deutschen Versorgungskontext zu untersuchen. Die Studiendauer ist auf ein Jahr mit einer Zwischenauswertung nach 26 Wochen ausgelegt und befindet sich gerade in der Prüfung des Ethikausschusses.

4.3.1.3.1.5 Fatigue - RCT

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

Tabelle 4- 43: Operationalisierung von *Fatigue*

Studie	Operationalisierung

UX023-CL303	Der Fragebogen *Brief Fatigue Inventory* (*BFI*) ist ein patientenberichteter Fragebogen, der zwei Dimensionen, die Schwere der Fatigue (*BFI Schwere der Fatigue*) sowie den Einfluss der Fatigue auf das alltägliche Leben innerhalb der letzten 24 Stunden misst. Die Dimension *BFI Schwere der Fatigue* wird anhand von 3 Items abgefragt und dient der Messung des schwersten, gewöhnlichen und aktuellen Schweregrads, gemessen an jeweils einer Skala von 0 bis 10, wobei ein höherer Wert eine größere Einschränkung reflektiert. Der Einfluss der Fatigue auf das alltägliche Leben wird anhand von 6 Items (Aktivität, Stimmung, Gehfähigkeit, Arbeit, Beziehungen zu anderen und Lebensfreude) ebenfalls mit einer Skala von 0 bis 10 erfasst. Die Studienteilnehmer wurden jeweils 8 Tage vor der Studienvisite von einem Studienkoordinator telefonisch an das Ausfüllen des Fragebogens erinnert. Um das Ausmaß der Schwere der Fatigue *(BFI Schwere der Fatigue)* zu bestimmen, wurde von jeder Frage der Mittelwert aus den Messungen 7 Tage vor Studienvisite sowie dem Tag der Studienvisite gebildet. Der Score *BFI Globale Fatigue* (Frage 1-3 sowie Frage 4A-F) berechnet sich dagegen aus dem Mittelwert der 9 Items am jeweiligen Tag der Studienvisite.
	
	Darstellung im Dossier:
	• *BFI Schlimmste Fatigue*
	  ○ Differenz der mittleren Änderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen
	• *BFI Globale Fatigue*
	  ○ Differenz der mittleren Änderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen

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

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

Tabelle 4- 44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Fatigue* 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
UX023-CL303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der *BFI*-Fragebogen ist ein patientenberichteter Fragenbogen, der kein Training der Studienteilnehmer erforderte. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal und der Prüfarzt waren während der 24-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase der Studie gegenüber der Behandlung verblindet. Da alle Studienteilnehmer während der 24-wöchigen Phase mindestens einmal die Prüfsubstanz erhielten, umfasst die FAS die gesamte Studienpopulation. Somit fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung unter adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips statt.

Der Rücklauf des Fragebogens in der Studie belief sich zu allen Messzeitpunkten auf über 70 %.

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt ***Fatigue*** (*BFI Schlimmste Fatigue, BFI Globale Fatigue*) in der randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie UX023-CL303 ein **niedriges Verzerrungspotenzial** vor.

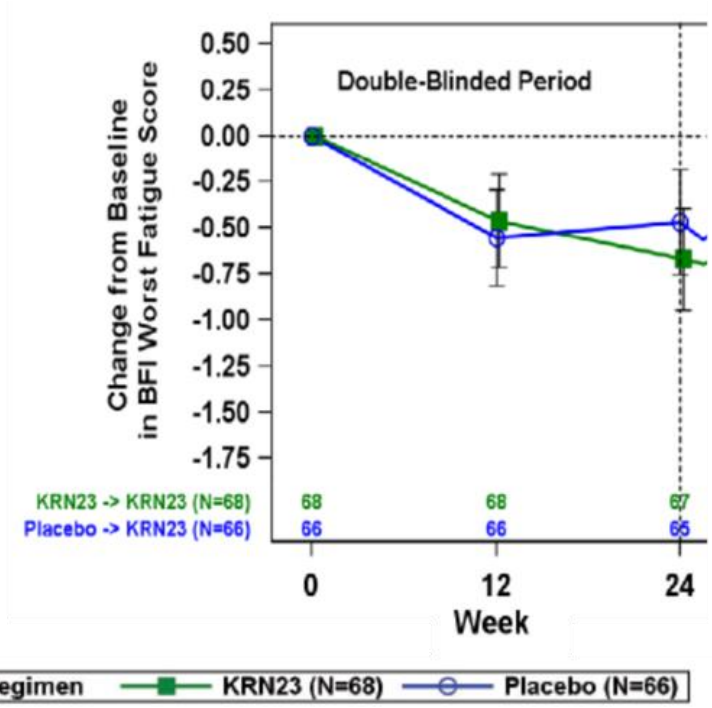
Tabelle 4- 45: Ergebnisse für *Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	***BFI (Brief Fatigue Inventory)***							
(N)	**Baseline**	**Baseline Woche 12**	**Woche 12**	**Baseline Woche 24**	**Woche 24**	**Änderung von Baseline zu Woche 12**	**Änderung von Baseline zu Woche 24**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 24**
	n **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**LsMean[a] [95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]**
BFI Schlimmste Fatigue								
Placebo	66	66	66	65	65	66	65	
(N=66)	6,74 (1,526)	6,74 (1,526)	5,99 (1,862)	6,72 (1,533)	6,07 (2,001)	-0,75 (0,212) -0,53 (0,266)	-0,65 (0,239) -0,45 (0,298)	0,20 [-0,40; 0,80] 0,5102 -
Burosumab	68	68	68	67	67	68	67	
(N=68)	6,94 (1,657)	6,94 (1,657)	6,22 (2,007)	6,92 (1,664)	5,99 (2,192)	-0,72 (0,194) -0,44 (0,261)	-0,93 (0,224) -0,65 (0,280)	
BFI Globaler Fatigue Score								
Placebo	66	66	66	65	65	66	65	
(N=66)	4,86 (1,932)	4,86 (1,932)	4,16 (2,315)	4,82 (1,915)	4,20 (2,341)	-0,70 (0,202) -0,14 (0,262)	-0,62 (0,215) -0,08 (0,292)	-0,13 [-0,70, 0,44] 0,6572 -
Burosumab	68	68	68	67	67	68	67	
(N=68)	5,37 (2,044)	5,37 (2,044)	4,48 (2,342)	5,33 (2,022)	4,68 (2,306)	-0,90 (0,216) -0,18 (0,261)	-0,65 (0,221) 0,05 (0,261)	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung), SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet); LsMean: *Least Squares Means*

[a]: Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell zu Woche 96.

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit der Änderung von Baseline des entsprechenden *BFI* Endpunkts als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Der Baseline-Wert des entsprechenden *BFI* Endpunkts ist als zusätzliche Kovariable eingefügt. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet.



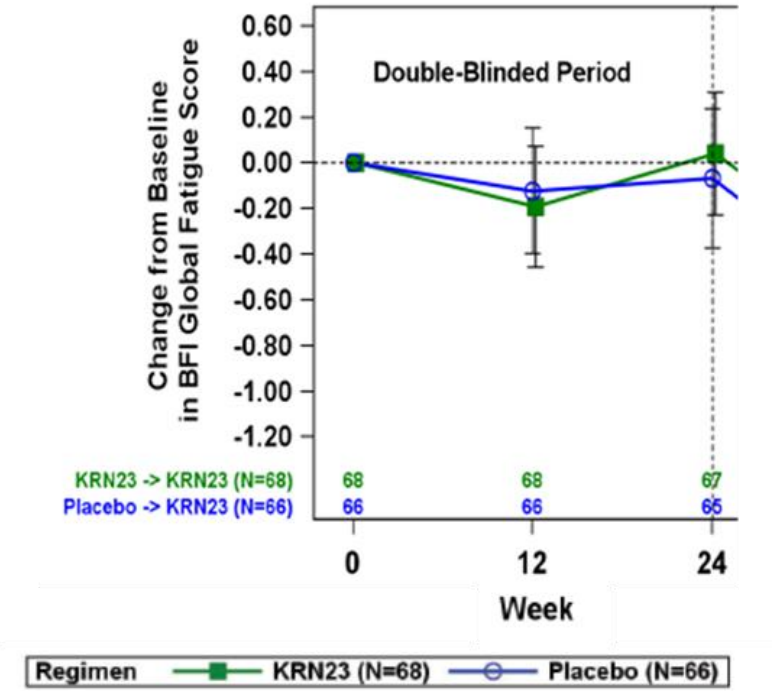


Abbildung 10 Mittelwerte für den Endpunkt Fatigue *(BFI Schlimmste Fatigue* und *BFI Globaler Fatigue Score)* über den Verlauf der 24-wöchgen doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303.

Der chronische Phosphatverlust bei Erwachsenen mit XLH beeinträchtigt auf vielfältige Weise den Alltag der Patienten. Neben Knochenschmerzen führt der Verlust an Phosphat zu einer verringerten ATP-Bildung, reduzierter Muskelkraft und Fatigue. Um den Einfluss von Burosumab auf die Fatigue zu evaluieren, wurden sowohl die Schwere der Fatigue als auch der Einfluss von Fatigue auf das alltägliche Leben innerhalb der letzten 24 h anhand des *Brief Fatigue Inventory* gemessen. Die Schwere der Fatigue umfasst 3 Fragen, der Einfluss von Fatigue auf den Alltag insgesamt 9 Fragen. Die Messung erfolgte anhand einer Skala von jeweils 0-10, wobei ein höherer Wert eine stärkere Ausprägung der Fatigue bzw. größeren Einfluss auf Alltagsaktivitäten reflektiert.

BFI Schlimmste Fatigue

Die von den Studienteilnehmern verspürte *BFI Schlimmste Fatigue* innerhalb der letzten 24 Stunden war zwischen beiden Behandlungsgruppen zu Baseline vergleichbar (Burosumab: MW: 6,94, Placebo: MW: 6,74). Nach 12 Wochen war in beiden Gruppen eine leichte Abnahme der Fatigue feststellbar (Burosumab: LsMean: -0,44; Placebo: LsMean: -0,53). Zu Woche 24 betrug die adjustierte Änderung in der Burosumab-Gruppe -0,65 und in der Placebo-Gruppe -0,45. Die Behandlungsdifferenz von 0,20 zu Baseline erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (p = 0,5102, GEE-Modell) (Tabelle 4- 45, Abbildung 10).

BFI Globale Fatigue

Der *BFI Globale Fatigue* Score betrug zu Baseline in der Burosumab-Gruppe 5,37 und in der Placebo-Gruppe 4,86. Nach 12 Wochen konnte ebenfalls wie bei dem Endpunkt *BFI Schlimmste Fatigue* in beiden Gruppen eine leichte Abnahme der Fatigue verzeichnet werden (Burosumab: LsMean: -0,18; Placebo: LsMean: -0,14). Dieser Wert änderte sich zu Woche 24 nur gering. Die Behandlungsdifferenz betrug -0,13 und war mit p = 0,6572 nicht statistisch signifikant (Tabelle 4- 45, Abbildung 10).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit XLH wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da im Anwendungsgebiet lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 entspricht.

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer aus der Studie UX023-CL303 wurde von Studienzentren in den USA und den europäischen Ländern Frankreich (3 Studienzentren), Italien (1 Studienzentrum), Irland (1 Studienzentrum) und Großbritannien (5 Studienzentren) rekrutiert. Durch den Einschluss von europäischen Studienteilnehmern sowie der Tatsache, dass XLH eine genetisch bedingte Erkrankung ist, welche unabhängig von äußeren Einflüssen entsteht, liegen keine Anzeichen vor, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen [39]. Daher wird die doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Studie der Phase III (UX023-CL303) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Zusätzlich wird eine weitere Studie, die BUR-GER-Studie, an einem Studienzentrum in Deutschland durchgeführt. Diese schließt Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre) ein. Ziel der Studie ist es, neben der Effektivität von Burosumab auf physiologische Parameter auch Effekte auf die Beweglichkeit und Aktivität im Alltag der XLH-Patienten im deutschen Versorgungskontext zu untersuchen. Die Studiendauer ist auf ein Jahr mit einer Zwischenauswertung nach 26 Wochen ausgelegt und befindet sich gerade in der Prüfung des Ethikausschusses.

4.3.1.3.1.6 Erfassung von Therapieeffekten - RCT

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 *Erfassung von Therapieeffekten*

Studie	Operationalisierung
UX023-CL303	Der *Patient Global Impression of Severity/Improvement* (*PGI-S, PGI-I*) ist ein patienten-berichteter Fragebogen, der die subjektive Wahrnehmung eines Patienten bezüglich des Therapieerfolgs misst und häufig bei Patienten mit chronischen Schmerzen in klinischen Studien eingesetzt wird [38]. Bei dem *PGI-I* wird die Verbesserung des Gesundheitszustandes anhand einer kategorischen 7-Punkte-Skala, die von sehr stark verbessert bis sehr stark verschlechtert reicht, ermittelt. Die subjektive Wahrnehmung der Krankheitsschwere (*PGI-S*) wird dagegen mit einer kategorischen 4-Punkte-Skala ermittelt, die von 1 (normal) bis 4 (schwer) reicht. Darstellung im Dossier: • Differenz der mittleren Änderung von Baseline zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen

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 *Erfassung von Therapieeffekten* 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
UX023-CL303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der *PGI-I*-Fragebogen ist ein patientenberichteter Fragenbogen, der kein Training der Studienteilnehmer erforderte. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal und der Prüfarzt waren während der 24-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase der Studie gegenüber der Behandlung verblindet. Da alle Studienteilnehmer während der 24-

wöchigen Phase mindestens einmal die Prüfsubstanz erhielten, umfasst die FAS die gesamte Studienpopulation. Somit fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung unter adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips statt.

Der Rücklauf des Fragebogens in der Studie belief sich zu allen Messzeitpunkten auf über 70 %.

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt ***Erfassung von Therapieeffekten*** in der randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie UX023-CL303 ein **niedriges Verzerrungspotenzial** vor.

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- 48: Ergebnisse für *Erfassung von Therapieeffekten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	***PGI-I***							
(N)	**Baseline** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline zu Woche 12** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Änderung von Baseline zu Woche 24** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 24** **LsMean[a]** **[95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05:** **Hedges'g [95% KI]**
Placebo	66	66	66	64	64	-[b]	-[b]	
(N=66)	3,00 (0,823)	3,00 (0,823)	3,61 (1,122)	3,00 (0,816)	3,84 (1,394)	-[b] 3,64 (0,143)	-[b] 3,86 (0,182)	-0,28 [-0,73; 0,16] 0,2161 -
Burosumab	68	67	67	67	67	-[b]	-[b]	
(N=68)	3,18 (0,622)	3,16 (0,618)	3,49 (1,160)	3,16 (0,618)	3,54 (1,235)	-[b] 3,53 (0,151)	-[b] 3,58 (0,159)	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SD: *standard deviation* (Standardabweichung), SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet); LsMean: *Least Squares Means*

[a]: Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell zu Woche 96.

[b]: Nicht bestimmt.

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit *PGI* als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlichen Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet.

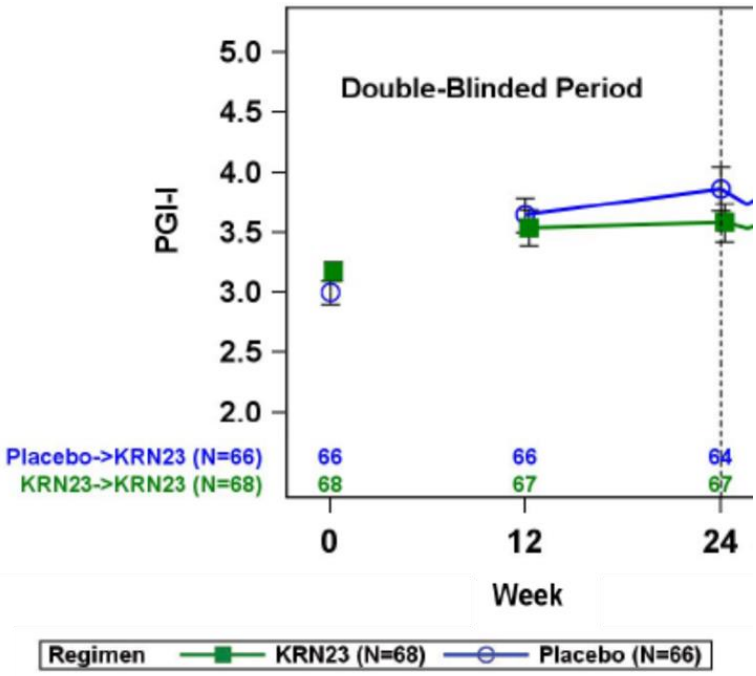


Abbildung 12 Mittelwerte für den Endpunkt *Erfassung von Therapieeffekten* über den Verlauf der 24-wöchigen doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303.

Die vom Patienten wahrgenommene Verbesserung des Gesundheitszustandes wurde anhand des *PGI-I* Fragebogens erhoben. Die kategorische Skala reicht von 1-7, wobei 7 als sehr stark verschlechtert und 1 als stark verbessert definiert ist.

Zu Beginn der Studie wurde der Gesundheitszustand in der Burosumab- und Placebo-Gruppe als ähnlich beeinträchtigt wahrgenommen (Burosumab: MW: 3,18; Placebo: MW: 3,0). Nach 12 Wochen unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen kaum voneinander (Burosumab: LsMean: 3,53; Placebo: LsMean: 3,64). Auch nach 24 Wochen war keine deutliche Änderung des vom Patienten wahrgenommenen Gesundheitszustandes zwischen der Burosumab- und Placebo-Gruppe zu verzeichnen. Die Änderung zu Baseline betrug -0,28 und war mit p = 0,2161 nicht statistisch signifikant (Tabelle 4- 48, Abbildung 12).

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 13: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit XLH wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da im Anwendungsgebiet lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 entspricht.

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer aus der Studie UX023-CL303 wurde von Studienzentren in den USA und den europäischen Ländern Frankreich (3 Studienzentren), Italien (1 Studienzentrum), Irland (1 Studienzentrum) und Großbritannien (5 Studienzentren) rekrutiert. Durch den Einschluss von europäischen Studienteilnehmern sowie der Tatsache, dass XLH eine genetisch bedingte Erkrankung ist, welche unabhängig von äußeren Einflüssen entsteht, liegen keine Anzeichen vor, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen [39]. Daher wird die doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Studie der Phase III (UX023-CL303) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Zusätzlich wird eine weitere Studie, die BUR-GER-Studie, an einem Studienzentrum in Deutschland durchgeführt. Diese schließt Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre) ein. Ziel der Studie ist es, neben der Effektivität von Burosumab auf physiologische Parameter auch Effekte auf die Beweglichkeit und Aktivität im Alltag der XLH-Patienten im deutschen Versorgungskontext zu untersuchen. Die Studiendauer ist auf ein Jahr mit einer Zwischenauswertung nach 26 Wochen ausgelegt und befindet sich gerade in der Prüfung des Ethikausschusses.

4.3.1.3.1.7 Sicherheit – RCT

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 *Sicherheit*

Studie	Operationalisierung
UX023-CL303	Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA ab dem Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis einschließlich 12 Tage nach der letzten Gabe der Prüfsubstanz aufgezeichnet. Es wurden nur die therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse (*TEAEs*) ausgewertet. Diese sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die nach der Verabreichung der Prüfsubstanz zum ersten Mal auftraten oder sich verschlimmerten. Bei jeder Studienvisite oder Hausvisite wurden die Studienteilnehmer nach den seit der letzten Visite neu aufgetretenen oder andauernden Unerwünschten Ereignisse (*UEs*) befragt und fanden sowohl in der Placebo- als auch in der Burosumab-Gruppe statt. Zeitgleich wurden die Begleitmedikationen sowie zusätzliche Therapien erfasst. Hierbei wurde besonders darauf geachtet, dass die Dosis der Schmerzmedikation über die gesamte Studiendauer konstant gehalten wurde. <u>Schwere der *UEs*:</u> Die Einteilung der *UEs* erfolgte anhand von *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE*)*. Für den Fall, dass eine Einstufung anhand dieser Kriterien nicht möglich war, wurden die UEs anhand folgender Kriterien als mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich oder tödlich eingestuft. • Mild (Grad 1): Hierzu zählen alle Anzeichen von Symptomen, die leicht tolerierbar sind und nur geringe Reizungen verursachen und zu keiner Einschränkung in der allgemeinen Aktivität des Patienten führen. Zudem ist keine ärztliche Behandlung notwendig, da diese nur vorübergehend auftreten. • Moderat (Grad 2): *UEs*, die in einem geringen Maß zu Unwohlsein oder Besorgnis führen und den Patienten im Alltag möglicherweise einschränken und die körperliche Funktion beeinträchtigen, aber durch einfache therapeutische Maßnahmen verbessert werden können. • Schwer (Grad 3): Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Alltagsaktivitäten sowie Beeinträchtigung der Studienteilnehmer führen und eine systemische Therapie oder anderweitige Behandlung erfordern. • Lebensbedrohlich (Grad 4): *UEs*, bei denen der Studienteilnehmer dem Risiko ausgesetzt wird zu sterben oder UEs, die zu Behinderungen führen. • Tödlich (Grad 5): *UEs*, die zum Tod von Studienteilnehmern führen. <u>Kausalität der *UEs*:</u> Anhand folgender Kategorien wurde vom Prüfarzt der Zusammenhang zwischen unerwünschten Ereignissen und der Prüfsubstanz ermittelt: • Nichtzusammenhängend: *UEs*, die ohne jeglichen Zweifel definitiv nicht mit der Studienmedikation oder dem Verfahren im Zusammenhang stehen. • Wahrscheinlich nicht zusammenhängend: *UEs*, deren Zusammenhang mit der Prüfsubstanz oder dem Verfahren eher zweifelhaft ist. • Möglicherweise zusammenhängend: *UEs*, die möglicherweise mit der Prüfsubstanz oder dem Verfahren in Zusammenhang stehen. • Mutmaßlich zusammenhängend: *UEs*, bei denen ein Zusammenhang mit der Verabreichung der Prüfsubstanz oder dem Verfahren möglich ist.

- Definitiv zusammenhängend: *UEs*, die eindeutig mit der Prüfsubstanz oder dem Verfahren assoziiert sind.

<u>*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs):*</u>
Zu den SUEs oder unerwarteten schweren Nebenwirkungen zählen folgende Ereignisse:

- Tod
- Lebensbedrohliches *UEs*
- *UEs*, die eine Hospitalisierung erfordern oder einen Krankenhausaufenthalt verlängern
- Persistierende oder signifikante Einschränkung oder Behinderung (wesentliche Beeinträchtigung der normalen Lebensfunktion)
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler

Hospitalisierungen, die bereits vor Studienbeginn geplant waren, wurden nicht als schweres *UE* eingestuft. Dagegen wurden Hospitalisierungen, die, nachdem die Rekrutierungsphase bereits abgeschlossen war, aber aufgrund von Vorerkrankungen notwendig waren, als schweres *UE* eingestuft.

Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht tödlich oder direkt lebensbedrohlich verliefen, oder eine Hospitalisierung zur Folge hatten, wurden als schweres *UE* angesehen, sobald, basierend auf medizinischen Beurteilungen, diese den Patienten gefährdeten, oder eine medizinische Maßnahme oder Operation benötigt wurde, um die oben aufgeführten schweren *UEs* zu vermeiden.

<u>Ein *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse* wird definiert als UE der folgenden Kategorien:</u>

- Reaktionen an der Einstichstelle
- Hypersensitivität
- Hyperphosphatämie
- Ektopische Mineralisierung
- Restless-Legs-Syndrom

<u>Darstellung im Dossier:</u>

- Gesamtrate *unerwünschter Ereignisse* bis Woche 24
- Gesamtrate *schwerer unerwünschter Ereignisse* bis Woche 24
- Gesamtrate *schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* bis Woche 24
- *Unerwünschte Ereignisse* unterteilt nach MedDRA SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer in mindestens einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 24
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* unterteilt nach SOC und PT (unabhängig von der Häufigkeit)

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 *Sicherheit* 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
UX023-CL303	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie UX023-CL303 handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte multizentrische Studie der Phase III.

Für die Analysen wurde die *Safety*-Population herangezogen. Hierbei handelt es sich um alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Zusammenfassend liegt für den Endpunkt ***Sicherheit*** ein **niedriges Verzerrungspotenzial** vor.

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.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4- 51: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und Todesfälle* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population)

UX023-CL303 Population	**Patienten n (%)**	**OR [a] [95% KI] p-Wert**	**RR [a] [95% KI] p-Wert**	**ARD [a] [95% KI] p-Wert**
Baseline zu Woche 12				
Gesamtrate UEs				
Burosumab (68)	63 (92,6)	0,842 [0,212; 3,353]	0,986 [0,901; 1,080]	-0,013 [-0,098; 0,072]
Placebo (66)	62 (93,9)	0,8061	1,0000	1,0000
Gesamtrate SUEs				
Burosumab (68)	2 (2,9)	1,919 [0,161; 22,832]	1,941 [0,180; 20,900]	0,014 [-0,036; 0,064]
Placebo (66)	1 (1,5)	0,6034	1.0000	1,0000
UEs Grad 3 und 4				
Burosumab (68)	8 (11,8)	1,073 [0,358; 3,215]	1,109 [0,426; 2,886]	0,012 [-0,095; 0,118]
Placebo (66)	7 (10,6)	0,8990	1,0000	1,0000
Studienabbruch durch UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			
Therapieabbruch durch UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			
Tod durch UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			
Baseline zu Woche 24				
Gesamtrate UEs				
Burosumab (68)	64 (94,1)	1,206 [0,301; 4,832]	1,018 [0,930; 1,115]	0,017 [-0,068; 0,102]
Placebo (66)	61 (92,4)	0,7897	0,7425	0,7425

UX023-CL303 Population	Patienten n (%)	OR [a] [95% KI] p-Wert	RR [a] [95% KI] p-Wert	ARD [a] [95% KI] p-Wert
Gesamtrate SUEs				
Burosumab (68)	2 (2,9)	1,697 [0,132; 21,788]	1,941 [0,180; 20,900]	0,014 [-0,036; 0,064]
Placebo (66)	1 (1,5)	0,6827	1,0000	1,0000
UEs Grad 3 und 4				
Burosumab (68)	8 (11,8)	0,956 [0,331; 2,761]	0,971 [0,387; 2,435]	-0,004 [-0,113; 0,106]
Placebo (66)	8 (12,1)	0,9338	1,0000	1,0000
Studienabbruch durch UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			
Therapieabbruch durch UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			
Tod durch UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; %: Anteil von N; UEs: unerwünschte Ereignisse; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: *Risk Ratio* (relatives Risiko); ARD: *Absolute Risk Difference* (Absolute Risikoreduktion), [a]: Berechnung der Effektmodifikatoren (OR, RR, ARD) erfolgte post-hoc.

Während der doppelblinden 24-wöchigen Phase hatten die meisten Studienteilnehmer ein UE unabhängig von der Behandlung (Burosumab: 64 (94,1 %) und Placebo: 61 (92,4 %)). Schwere UEs traten lediglich bei 2 (2,9 %) Studienteilnehmer in der Burosumab-Gruppe und bei 1 (1,5 %) Studienteilnehmer in der Placebo-Gruppe auf. UEs von Grad 3 waren in der Burosumab-Gruppe (8 (11,8 %)) und in der Placebo-Gruppe (8 (12,1 %)) gleich häufig vorhanden. UEs des Grads 4 waren während der 24-wöchigen Studiendauer nicht zu beobachten. Die restlichen UEs waren mild oder moderat (Grad 1 und 2). Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden (Tabelle 4- 51).

Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe)

Tabelle 4- 52: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse* nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Safety*-Population)

UX023-CL303 Population	**Patienten n (%)**	**OR[a] [95% KI] p-Wert**	**RR[a] [95% KI] p-Wert**	**ARD[a] [95% KI] p-Wert**
Baseline zu Woche 12				
Gesamtrate				
Burosumab (68)	63 (92,6)	0,842 [0,212; 3,353]	0,986 [0,901; 1,080]	-0,013 [-0,072; 0,098]
Placebo (66)	62 (93,9)	0,8061	1,0000	1,0000
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen				
Burosumab (68)	26 (38,2)	0,607 [0,300; 1,228]	0,765 [0,520; 1,126]	-0,118 [-0,285; 0,049]
Placebo (66)	33 (50,0)	0,1636	0,2231	0,2231
PT Arthralgie				
Burosumab (68)	5 (7,4)	0,226 [0,077; 0,667]	0,285 [0,112; 0,729]	-0,184 [-0,306; -0,062]
Placebo (66)	17 (25,8)	0,0075	0,0049	0,0049
PT Rückenschmerzen				
Burosumab (68)	10 (14,7)	2,200 [0,691; 7,001]	1,941 [0,701; 5,376]	0,071 [-0,034; 0,177]
Placebo (66)	5 (7,6)	0,1801	0,2738	0,2738
PT Schmerz in einer Extremität				
Burosumab (68)	5 (7,4)	0,608 [0,185; 2,006]	0,607 [0,209; 1,759]	-0,048 [-0,148; 0,053]
Placebo (66)	8 (12,1)	0,4115	0,3946	0,3946
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Burosumab (68)	30 (44,1)	1,133 [0,565; 2,272]	1,078 [0,727; 1,600]	0,032 [-0,135; 0,199]
Placebo (66)	27 (40,9)	0,7233	0,7298	0,7298
PT Zahnabszess				
Burosumab (68)	11 (16,2)	2,470 [0,788; 7,743]	2,135 [0,784; 5,813]	0,086 [-0,022; 0,194]
Placebo (66)	5 (7,6)	0,1197	0,1825	0,1825
PT Nasopharyngitits				
Burosumab (68)	7 (10,3)	1,718 [0,469; 6,292]	1,699 [0,521; 5,532]	0,042 [-0,050; 0,135]
Placebo (66)	4 (6,1)	0,4108	0,5316	0,5316

UX023-CL303 Population	**Patienten n (%)**	**OR[a] [95% KI] p-Wert**	**RR[a] [95% KI] p-Wert**	**ARD[a] [95% KI] p-Wert**
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Burosumab (68)	25 (36,8)	1,657 [0,782; 3,510] 0,1856	1,427 [0,853; 2,388] 0,1951	0,110 [-0,046; 0,266] 0,1951
Placebo (66)	17 (25,8)			
PT Schwindelgefühl				
Burosumab (68)	7 (10,3)	1,645 [0,472; 5,730] 0,4314	1,359 [0,454; 4,068] 0,7640	0,027 [-0,069; 0,124] 0,7640
Placebo (66)	5 (7,6)			
PT Restless-Legs-Syndrom				
Burosumab (68)	8 (11,8)	1,902 [0,529; 6,835] 0,3222	1,941 [0,614; 6,140] 0,3657	0,057 [-0,039; 0,153] 0,3657
Placebo (66)	4 (6,1)			
PT Kopfschmerzen				
Burosumab (68)	7 (10,3)	1,829 [0,499; 6,705] 0,3593	1,699 [0,521; 5,532] 0,5316	0,042 [-0,050; 0,135] 0,5316
Placebo (66)	4 (6,1)			
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Burosumab (68)	22 (32,4)	1,331 [0,617; 2,874] 0,4632	1,256 [0,736; 2,144] 0,4498	0,066 [-0,087; 0,219] 0,4498
Placebo (66)	17 (25,8)			
PT Übelkeit				
Burosumab (68)	7 (10,3)	1,170 [0,363; 3,770] 0,7908	1,132 [0,402; 3,192] 1,0000	0,012 [-0,088; 0,112] 1,0000
Placebo (66)	6 (9,1)			
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Burosumab (68)	21 (30,9)	1,274 [0,592; 2,743] 0,5324	1,199 [0,697; 2,062] 0,5679	0,051 [-0,101; 0,204] 0,5679
Placebo (66)	17 (25,8)			
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Burosumab (68)	12 (17,6)	0,814 [0,339; 1,952] 0,6419	0,832 [0,416; 1,663] 0,6654	-0,036 [-0,170; 0,098] 0.6654
Placebo (66)	14 (21,2)			
SOC Untersuchungen				
Burosumab (68)	17 (25,0)	2,329 [0,911; 5,953] 0,0771	2,063 [0,956; 4,450] 0,0756	0,129 [-0,001; 0,258] 0,0756
Placebo (66)	8 (12,1)			
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Burosumab (68)	10 (14,7)	1,121 [0,417; 3,013] 0,8203	1,078 [0,468; 2,484] 1,000	0,011 [-0,107; 0,129] 1,000
Placebo (66)	9 (13,6)			

UX023-CL303 Population	Patienten n (%)	OR[a] [95% KI] p-Wert	RR[a] [95% KI] p-Wert	ARD[a] [95% KI] p-Wert
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Burosumab (68)	9 (13,2)	0,950 [0,346; 2,606]	0,971 [0,411; 2,293]	-0,004 [-0,120; 0,111]
Placebo (66)	9 (13,6)	0,9198	1,0000	1,0000
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Burosumab (68)	11 (16,2)	1,842 [0,622; 5,456]	1,779 [0,698; 4,534]	0,071 [-0,041; 0,183]
Placebo (66)	6 (9,1)	0,2679	0,3002	0,3002
Baseline zu Woche 24				
Gesamtrate				
Burosumab (68)	64 (94,1)	1,206 [0,301; 4,832]	1,018 [0,930; 1,115]	0,017 [-0,068; 0,102]
Placebo (66)	61 (92,4)	0,7897	0,7425	0,7425
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen				
Burosumab (68)	26 (38,2)	0,744 [0,369; 1,500]	0,841 [0,563; 1,257]	-0,072 [-0,239; 0,094]
Placebo (66)	30 (45,5)	0,4054	0,4838	0,4838
PT Arthralgie				
Burosumab (68)	6 (8,8)	0,293 [0,105; 0,822]	0,364 [0,152; 0,873]	-0,154 [-0,278; -0,031]
Placebo (66)	16 (24,2)	0,0201	0,0198	0,0198
PT Rückenschmerzen				
Burosumab (68)	10 (14,7)	1,900 [0,629; 5,742]	1,618 [0,623; 4,199]	0,056 [-0,053; 0,165]
Placebo (66)	6 (9,1)	0,2532	0,4260	0,4260
PT Schmerz in einer Extremität				
Burosumab (68)	5 (7,4)	0,469 [0,148; 1,484]	0,485 [0,175; 1,344]	-0,078 [-0,184; 0,028]
Placebo (66)	10 (15,2)	0,1958	0,1787	0,1787
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Burosumab (68)	33 (48,5)	1,167 [0,584; 2,329]	1,068 [0,745; 1,531]	0,031 [-0,138; 0,200]
Placebo (66)	30 (45,5)	0,6600	0,7328	0,7328
PT Zahnabszesse				
Burosumab (68)	9 (13,2)	2,006 [0,612; 6,573]	1,747 [0,618; 4,940]	0,057 [-0,046; 0,159]
Placebo (66)	5 (7,6)	0,2479	0,3986	0,3986
PT Nasopharyngitits				
Burosumab (68)	9 (13,2)	1,488 [0,490; 4,515]	1,456 [0,549; 3,863]	0,041 [-0,065; 0,148]
Placebo (66)	6 (9,1)	0,4805	0,5858	0,5858

UX023-CL303 Population	Patienten n (%)	OR[a] [95% KI] p-Wert	RR[a] [95% KI] p-Wert	ARD[a] [95% KI] p-Wert
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Burosumab (68)	26 (38,2)	1,915 [0,899; 4,082]	1,577 [0,935; 2,660]	0,140 [-0,015; 0,295]
Placebo (66)	16 (24,2)	0,0916	0,0954	0,0954
PT Kopfschmerzen				
Burosumab (68)	9 (13,2)	1,782 [0,554; 5,734]	1,747 [0,618; 4,940]	0,057 [-0,046; 0,159]
Placebo (66)	5 (7,6)	0,3297	0,3986	0,3986
PT Restless-Legs-Syndrom				
Burosumab (68)	8 (11,8)	1,902 [0,529; 6,835]	1,941 [0,614; 6,140]	0,057 [-0,039; 0,153]
Placebo (66)	4 (6,1)	0,3222	0,3657	0,3657
PT Schwindelgefühl				
Burosumab (68)	7 (10,3)	2,192 [0,577; 8,325]	1,699 [0,521; 5,532]	0,042 [-0,050; 0,135]
Placebo (66)	4 (6,1)	0,2469	0,5316	0,5316
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Burosumab (68)	21 (30,9)	1,189 [0,557; 2,541]	1,132 [0,666; 1,925]	0,036 [-0,118; 0,190]
Placebo (66)	18 (27,3)	0,6520	0,7057	0,7057
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Burosumab (68)	20 (29,4)	1,079 [0,500; 2,328]	1,078 [0,629; 1,849]	0,021 [-0,131; 0,174]
Placebo (66)	18 (27,3)	0,8461	0,8491	0,8491
PT Übelkeit				
Burosumab (68)	7 (10,3)	1,170 [0,363; 3,770]	1,132 [0,402; 3,192]	0,012 [-0,088; 0,112]
Placebo (66)	6 (9,1)	0,7908	1,0000	1,0000
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Burosumab (68)	12 (17,6)	0,814 [0,339; 1,952]	0,832 [0,416; 1,663]	-0,036 [-0,170; 0,098]
Placebo (66)	14 (21,2)	0,6419	0,6654	0,6654
SOC Untersuchungen				
Burosumab (68)	14 (20,6)	1,547 [0,603; 3,968]	1,510 [0,702; 3,247]	0,070 [-0,057; 0,196]
Placebo (66)	9 (13,6)	0,3613	0,3612	0,3612
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Burosumab (68)	11 (16,2)	1,038 [0,405; 2,660]	0,971 [0,452; 2,084]	-0,005 [-0,130; 0,121]
Placebo (66)	11 (16,7)	0,9371	1,0000	1,0000

UX023-CL303 Population	Patienten n (%)	OR[a] [95% KI] p-Wert	RR[a] [95% KI] p-Wert	ARD[a] [95% KI] p-Wert
PT Schmerzen im Oropharynx				
Burosumab (68)	1 (1,5)	0,133 [0,015; 1,161]	0,139 [0,018; 1,096]	-0,091 [-0,171; -0,012]
Placebo (66)	7 (10,6)	0,0677	0,0317	0,0317
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Burosumab (68)	10 (14,7)	1,607 [0,532; 4,858]	1,618 [0,623; 4,199]	0,056 [-0,053; 0,165]
Placebo (66)	6 (9,1)	0,3977	0,4260	0,4260
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Burosumab (68)	9 (13,2)	1,580 [0,518; 4,817]	1,456 [0,549; 3,863]	0,041 [-0,065; 0,148]
Placebo (66)	6 (9,1)	0,4181	0,5858	0,5858

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; %: Anteil von N; UEs: unerwünschte Ereignisse; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); PT: *Prefered Term*, [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: *Risk Ratio* (relatives Risiko); ARD: *Absolute Risk Difference* (Absolute Risikoreduktion), [a]: Berechnung Effektmodifikatoren (OR, RR, ARD) erfolgte post-hoc.

Für fast alle UE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor (Tabelle 4- 52).

Es zeigte sich jedoch in der *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab hinsichtlich des *PT Arthralgie* sowohl zu Woche 12 (*Risk Ratio* [95% KI]: 0,285 [0,112; 0,729]; p = 0,0049) als auch zu Woche 24 (*Risk Ratio* [95% KI]: 0,364 [0,152; 0,873]; p = 0,0198) (Tabelle 4- 52). Des Weiteren zeigte sich in der *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* hinsichtlich des *PT Schmerzen im Oropharynx* ein signifikanter Unterschied zu Woche 24 zugunsten von Burosumab (Risk Ratio [95% KI]: 0,139 [0,018; 1,096]; p = 0,0317) (Tabelle 4- 52).

Schwerwiegende UEs und UEs des Grads 3 und 4 traten auf Ebene der MedDRA SOC und PT in keinem Fall bei 5 % oder mehr der Patienten in einer Behandlungsgruppe auf, so dass von einer zusätzlichen Darstellung im Abschnitt 4.3.1.3.1.7 abgesehen wird.

Gesamtrate unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4- 53 Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse* von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

UX023-CL303 Population	Patienten n (%)	OR [a] [95% KI] p-Wert	RR [a] [95% KI] p-Wert	ARD [a] [95% KI] p-Wert
Baseline zu Woche 12				
Gesamtrate UEs				
Burosumab (68)	16 (23,5)	0,828 [0,370; 1,855]	0,913 [0,505; 1,652]	-0,022 [-0,168; 0,124]
Placebo (66)	17 (25,8)	0,6445	0,8421	0,8421
Gesamtrate schwere UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			
UEs Grad 3, 4 und 5				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			
Studienabbruch durch UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			
Therapieabbruch durch UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			
Tod durch UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			
Baseline zu Woche 24				
Gesamtrate UEs				
Burosumab (68)	17 (25,0)	0,896 [0,403; 1,990]	0,971 [0,543; 1,735]	-0,008 [-0,155; 0,140]
Placebo (66)	17 (25,8)	0,7851	1,0000	1,0000
Gesamtrate schwere UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			

UX023-CL303 Population	Patienten n (%)	OR [a] [95% KI] p-Wert	RR [a] [95% KI] p-Wert	ARD [a] [95% KI] p-Wert
UEs Grad 3 und 4				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			
Studienabbruch durch UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			
Therapieabbruch durch UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			
Tod durch UEs				
Burosumab (68)	0 (0)	-	-	-
Placebo (66)	0 (0)			

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; %: Anteil von N; UEs: unerwünschte Ereignisse; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: *Risk Ratio* (relatives Risiko); ARD: *Absolute Risk Difference* (Absolute Risikoreduktion), [a]: Berechnung Effektmodifikatoren (OR, RR, ARD) erfolgte post-hoc.

Während der doppelblinden 24-wöchigen Phase traten lediglich milde *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* auf (Grad 1 und 2). Diese waren jedoch sowohl zu Woche 12 (*Risk Ratio* [95% KI]: 0,913 [0,505; 1,652]; p = 0,8421) als auch zu Woche 24 (*Risk Ratio* [95% KI]: 0,971 [0,555; 1,697]; p = 1,0000) gleich häufig in beiden Behandlungsgruppen zu beobachten (Tabelle 4- 53).

Tabelle 4- 54 Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

UX023-CL303 Population	Patienten n (%)	OR [a] [95% KI] p-Wert	RR [a] [95% KI] p-Wert	ARD [a] [95% KI] p-Wert
Baseline zu Woche 12				
Gesamtrate UEs				
Burosumab (68)	16 (23,5)	0,828 [0,370; 1,855] 0,6445	0,913 [0,505; 1,652] 0,8421	-0,022 [-0,168; 0,124] 0,8421
Placebo (66)	17 (25,8)			

UX023-CL303 Population	**Patienten n (%)**	**OR [a] [95% KI] p-Wert**	**RR [a] [95% KI] p-Wert**	**ARD [a] [95% KI] p-Wert**
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Burosumab (68)	7 (10,3)	0,820 [0,275; 2,446] 0,7201	0,849 [0,326; 2,210] 0,7894	-0,018 [-0,125; 0,089] 0,7894
Placebo (66)	8 (12,1)			
PT Erythem an der Injektionsstelle				
Burosumab (68)	3 (4,4)	1,495 [0,235; 9,531] 0,6683	1,456 [0,251; 8,436] 1,0000	0,014 [-0,050; 0,078] 1,0000
Placebo (66)	2 (3)			
PT Reaktion an der Injektionsstelle				
Burosumab (68)	2 (2,9)	0,925 [0,120; 7,103] 0,9399	0,971 [0,141; 6,690] 1,0000	-0,001 [-0,059; 0,057] 1,0000
Placebo (66)	2 (3)			
PT Blauer Fleck an der Injektionsstelle				
Burosumab (68)	1 (1,5)	0,498 [0,042; 5,841] 0,5763	0,485 [0,045; 5,225] 0,6165	-0,016 [-0,066; 0.035] 0,6165
Placebo (66)	2 (3)			
PT Hämatom an der Injektionsstelle				
Burosumab (68)	1 (1,5)	1,044 [0,061; 17,993] 0,9759	0,971 [0,062; 15,198] 1,0000	-0,000 [-0,042; 0,041] 1,0000
Placebo (66)	1 (1,5)			
PT Schmerzen an der Injektionsstelle				
Burosumab (68)	0 (0)	< 0,001 [< 0,001; > 999,999] 0,9840	1,031 [0,988; 1,076] 0,2407	-0,030 [-0,072; 0,011] 0,2407
Placebo (66)	2 (3)			
PT Juckreiz an der Injektionsstelle				
Burosumab (68)	1 (1,5)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999] 0,9835	-	0,015 [-0,014; 0,043] 1,0000
Placebo (66)	0 (0)			
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Burosumab (68)	8 (11,8)	1,522 [0,460; 5,027] 0,4884	1,553 [0,535; 4,504] 0,5616	0,042 [-0,058; 0,142] 0,5616
Placebo (66)	5 (7,6)			
PT Restless-Legs-Syndrom				
Burosumab (68)	8 (11,8)	1,522 [0,460; 5,027] 0,4884	1,553 [0,535; 4,504] 0,5616	0,042 [-0,058; 0,142] 0,5616
Placebo (66)	5 (7,6)			
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Burosumab (68)	3 (4,4)	0,622 [0,128; 3,027] 0,5539	0,728 [0,169; 3,129] 0,7161	-0,016 [-0,092; 0,059] 0,7161
Placebo (66)	4 (6,1)			

UX023-CL303 Population	Patienten n (%)	OR [a] [95% KI] p-Wert	RR [a] [95% KI] p-Wert	ARD [a] [95% KI] p-Wert
PT Ausschlag				
Burosumab (68)	0 (0)	< 0,001 [< 0,001; > 999,999] 0,9763	1,048 [0,994; 1,104] 0,1167	-0,045 [-0,096; 0,005] 0,1167
Placebo (66)	3 (4,5)			
PT Ekzem				
Burosumab (68)	1 (1,5)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999] 0,9854	-	0,015 [-0,014; 0,043] 1,0000
Placebo (66)	0 (0)			
PT Kontaktdermatitis				
Burosumab (68)	1 (1,5)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999] 0,9835	-	0,015 [-0,014; 0,043] 1,0000
Placebo (66)	0 (0)			
PT Kontakturtikaria				
Burosumab (68)	1 (1,5)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999] 0,9854	-	0,015 [-0,014; 0,043] 1,0000
Placebo (66)	0 (0)			
PT Urtikaria				
Burosumab (68)	0 (0)	< 0,001 [< 0,001; > 999,999] 0,9848	1,015 [0,985; 1,046] 0,4925	-0,015 [-0,045; 0,014] 0,4925
Placebo (66)	1 (1,5)			
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Burosumab (68)	1 (1,5)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999] 0,9854	-	0,015 [-0,014; 0,043] 1,0000
Placebo (66)	0 (0)			
PT Hyperphosphatämie				
Burosumab (68)	1 (1,5)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999] 0,9854	-	0,015 [-0,014; 0,043] 1,0000
Placebo (66)	0 (0)			
SOC Untersuchungen				
Burosumab (68)	3 (4,4)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999] 0,9835	-	0,044 [-0,005; 0,093] 0,2445
Placebo (66)	0 (0)			
PT Phosphor im Blut erhöht				
Burosumab (68)	3 (4,4)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999] 0,9835	-	0,044 [-0,005; 0,093] 0,2445
Placebo (66)	0 (0)			
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen				
Burosumab (68)	0 (0)	< 0,001 [< 0,001; > 999,999] 0,9848	1,015 [0,985; 1,046] 0,4925	-0,015 [-0,045; 0,014] 0,4925
Placebo (66)	1 (1,5)			

UX023-CL303 Population	Patienten n (%)	OR [a] [95% KI] p-Wert	RR [a] [95% KI] p-Wert	ARD [a] [95% KI] p-Wert
PT Gliederbeschwerden				
Burosumab (68)	0 (0)	< 0,001 [< 0,001; > 999,999]	1,015 [0,985; 1,046]	-0,015 [-0,045; 0,014]
Placebo (66)	1 (1,5)	0,9848	0,4925	0,4925
Baseline zu Woche 24				
Gesamtrate UEs				
Burosumab (68)	17 (25)	0,896 [0,403; 1,990]	0,971 [0,543; 1,735]	-0,008 [-0,155; 0,140]
Placebo (66)	17 (25,8)	0,7851	1,0000	1,0000
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Burosumab (68)	8 (11,8)	0,946 [0,327; 2,734]	0,971 [0,387; 2,435]	-0,004 [-0,113; 0,106]
Placebo (66)	8 (12,1)	0,9180	1,0000	1,0000
PT Erythem an der Injektionsstelle				
Burosumab (68)	3 (4,4)	1,495 [0,235; 9,531]	1,456 [0,251; 8,436]	0,014 [-0,050; 0,078]
Placebo (66)	2 (3,0)	0,6683	1,0000	1,0000
PT Reaktion an der Injektionsstelle				
Burosumab (68)	2 (2,9)	0,925 [0,120; 7,103]	0,971 [0,141; 6,690]	-0,001 [-0,059; 0,057]
Placebo (66)	2 (3,0)	0,9399	1,0000	1,0000
PT Blauer Fleck an der Injektionsstelle				
Burosumab (68)	1 (1,5)	0,498 [0,042; 5,841]	0,485 [0,045; 5,225]	-0,016 [-0,066; 0,035]
Placebo (66)	2 (3,0)	0,5763	0,6165	0,6165
PT Schmerzen an der Injektionsstelle				
Burosumab (68)	0 (0)	< 0,001 [< 0,001; > 999,999]	1,031 [0,988; 1,076]	-0,030 [-0,072; 0,011]
Placebo (66)	2 (3,0)	0,9840	0,2407	0,2407
PT Hämatom an der Injektionsstelle				
Burosumab (68)	1 (1,5)	1,044 [0,061; 17,993]	0,971 [0,062; 15,198]	-0,000 [-0,042; 0,041]
Placebo (66)	1 (1,5)	0,9759	1,0000	1,0000
PT Ausschlag an der Injektionsstelle				
Burosumab (68)	1 (1,5)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999]	-	0,015 [-0,014; 0,043]
Placebo (66)	0 (0)	0,9854		1,0000

UX023-CL303 Population	**Patienten n (%)**	**OR [a] [95% KI] p-Wert**	**RR [a] [95% KI] p-Wert**	**ARD [a] [95% KI] p-Wert**
PT Juckreiz an der Injektionsstelle				
Burosumab (68)	1 (1,5)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999]	-	0,015 [-0,014; 0,043]
Placebo (66)	0 (0)	0,9854		1,0000
SOC Erkrankungen des Nervensystems				
Burosumab (68)	8 (11,8)	1,522 [0,460; 5,027]	1,553 [0,535; 4,504]	0,042 [-0,058; 0,142]
Placebo (66)	5 (7,6)	0,4884	0,5616	0,5616
PT Restless-Legs-Syndrom				
Burosumab (68)	8 (11,8)	1,522 [0,460; 5,027]	1,553 [0,535; 4,504]	0,042 [-0,058; 0,142]
Placebo (66)	5 (7,6)	0,4884	0,5616	0,5616
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Burosumab (68)	3 (4,4)	0,622 [0,128; 3,027]	0,728 [0,169; 3,129]	-0,016 [-0,092; 0,059]
Placebo (66)	4 (6,1)	0,5339	0,7161	0,7161
PT Ausschlag				
Burosumab (68)	0 (0)	< 0,001 [< 0,001; > 99,999]	1,048 [0,994; 1,104]	-0,045 [-0,096; 0,005]
Placebo (66)	3 (4,5)	0,9763	0,1167	0,1167
PT Ekzem				
Burosumab (68)	1 (1,5)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999]	-	0,015 [-0,014; 0,043]
Placebo (66)	0 (0)	0,9854		1,0000
PT Kontaktdermatitis				
Burosumab (68)	1 (1,5)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999]	-	0,015 [-0,014; 0,043]
Placebo (66)	0 (0)	0,9835		1,0000
PT Kontakturticaria				
Burosumab (68)	1 (1,5)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999]	-	0,015 [-0,014; 0,043]
Placebo (66)	0 (0)	0,9854		1,0000
PT Urticaria				
Burosumab (68)	0 (0)	< 0,001 [< 0,001; > 99,999]	1,015 [0,985; 1,046]	-0,015 [-0,045; 0,014]
Placebo (66)	1 (1,5)	0,9848	0,4925	0,4925
SOC Untersuchungen				
Burosumab (68)	3 (4,4)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999]	-	0,044 [-0,005; 0,093]
Placebo (66)	0 (0)	0,9835		0,2445

UX023-CL303 Population	Patienten n (%)	OR [a] [95% KI] p-Wert	RR [a] [95% KI] p-Wert	ARD [a] [95% KI] p-Wert
PT Phosphor im Blut erhöht				
Burosumab (68)	3 (4,4)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999]	-	0,044 [-0,005; 0,093]
Placebo (66)	0 (0)	0,9835		0,2445
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Burosumab (68)	1 (1,5)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999]	-	0,015 [-0,014; 0,043]
Placebo (66)	0 (0)	0,9854		1,0000
PT Hyperphosphatämie				
Burosumab (68)	1 (1,5)	> 999,999 [< 0,001; > 999,999]	-	0,015 [-0,014; 0,043]
Placebo (66)	0 (0)	0,9854		1,0000
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen				
Burosumab (68)	0 (0)	< 0,001 [< 0,001; > 999,999]	1,015 [0,985; 1,046]	0,015 [-0,045; 0,014]
Placebo (66)	1 (1,5)	0,9848	0,4925	0,4925
PT Gliederbeschwerden				
Burosumab (68)	0 (0)	< 0,001 [< 0,001; > 999,999]	1,015 [0,985; 1,046]	-0,015 [-0,045; 0,014]
Placebo (66)	1 (1,5)	0,9848	0,4925	0,4925

N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der entsprechenden Kategorie; %: Anteil von N; UEs: unerwünschte Ereignisse; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); PT: *Prefered Term*, [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: *Risk Ratio* (relatives Risiko); ARD: *Absolute Risk Difference* (Absolute Risikoreduktion), [a]: Berechnung Effektmodifikatoren (OR, RR, ARD) erfolgte post-hoc.

Für alle *UEs von besonderem Interesse* auf Ebene der MedDRA SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor (Tabelle 4- 54).

Zuvor durchgeführte Studien bei Erwachsenen mit XLH zeigten, dass aufgrund des Wirkmechanismus von Burosumab unter der Therapie eine Hyperphosphatämie auftreten kann. In der Studie UX023-CL303 traten bei insgesamt 4 Studienteilnehmern der Burosumab-Gruppe während der 24-wöchigen doppelblinden Phase eine Hyperphosphatämie auf, die jedoch vom Prüfarzt als mild (Grad 1) eingestuft wurde. Infolgedessen wurde die Dosis von Burosumab reduziert und entsprechend angepasst, um wieder eine Serumphosphat-Konzentration im Normbereich zu erlangen.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für die Nutzenbewertung von Burosumab für Erwachsene mit XLH wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da im Anwendungsgebiet lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt, die den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 entspricht.

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer aus der Studie UX023-CL303 wurde von Studienzentren in den USA und den europäischen Ländern Frankreich (3 Studienzentren), Italien (1 Studienzentrum), Irland (1 Studienzentrum) und Großbritannien (5 Studienzentren) rekrutiert. Durch den Einschluss von europäischen Studienteilnehmern sowie der Tatsache, dass XLH eine genetisch bedingte Erkrankung ist, welche unabhängig von äußeren Einflüssen entsteht, liegen keine Anzeichen vor, die gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext schließen lassen [39]. Daher wird die doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Studie der Phase III (UX023-CL303) als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext angesehen. Zusätzlich wird eine weitere Studie, die BUR-GER-Studie, an einem Studienzentrum in Deutschland durchgeführt. Diese schließt Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre) ein. Ziel der Studie ist es, neben der Effektivität von Burosumab auf physiologische Parameter auch Effekte auf die Beweglichkeit und Aktivität im Alltag der XLH-Patienten im deutschen Versorgungskontext zu untersuchen. Die Studiendauer ist auf ein Jahr mit einer Zwischenauswertung nach 26 Wochen ausgelegt und befindet sich gerade in der Prüfung des Ethikausschusses.

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.

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.

Die Subgruppenanalysen der doppelblinden Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie UX023-CL303 umfassen sowohl präspezifizierte als auch post-hoc durchgeführte Analysen für alle patientenrelevante Endpunkte. Diese sind in Tabelle 4- 55 und Tabelle 4- 68 dargestellt.

Tabelle 4- 55 Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Endpunkt-Kategorie UX023-CL303	**Morbidität**						**Sicherheit**
Subgruppen präspezifiziert	Serumphosphat	BPI	WOMAC	BFI	6MWT	PGI-I	
BPI Schlimmster Schmerz (> 6,0 vs. ≤ 6,0)	x	x	x	x	x	x	x
BPI Durchschnittlicher Schmerz (> 6,0 vs. ≤ 6,0)	x	x	x	x	x	x	x
Region (Nordamerika/EU vs. Japan vs. Südkorea)	x	x	x	x	x	x	x
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	x	x	x	x	x	x	x
Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	x	x	x	x	x	x	x
Alter (≤ 41 Jahre vs. > 41 Jahre)	x	x	x	x	x	x	x
Verwendung von Schmerzmitteln zu Baseline (ja vs. nein)	x	x	x	x	x	x	x
Verwendung von Opioiden zu Baseline (ja vs. nein)	x	x	x	x	x	x	x

Tabelle 4- 56 Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen

Endpunkt-Kategorie UX023-CL303	**Morbidität**						**Sicherheit**
Subgruppen post-hoc definiert	Serumphosphat	BPI	WOMAC	BFI	6MWT	PGI-I	
WOMAC Steifheit zu Baseline (≤ 62,5 vs. > 62,5)	x	x	x	x	x	x	x
WOMAC Physische Funktion zu Baseline (≤ 47,8 vs. > 47,8)	x	x	x	x	x	x	x
WOMAC Schmerzscore zu Baseline (≤ 50 vs. > 50)	x	x	x	x	x	x	x
WOMAC Gesamtscore zu Baseline (≤ 49,5 vs. > 49,5)	x	x	x	x	x	x	x
Frakturen zu Baseline (ja vs. nein)	x	x	x	x	x	x	x
6MWT zu Baseline (≤ 365m vs. > 365m)	x	x	x	x	x	x	x

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4- 57 und Tabelle 4- 58 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- 57 p-Werte der Interaktion für präspezifizierte Subgruppenanalysen

Endpunkte	**p-Werte der Interaktion**															
Subgruppe / **Endpunkt**	*BPI Durchschnittlicher Schmerz zu BL (> 6,0 vs. ≤ 6,0)*		*BPI Schlimmster Schmerz zu BL (> 6,0 vs. ≤ 6,0)*		*Region (Nordamerika/EU vs. Japan vs. Südkorea)*		*Geschlecht (weiblich vs. männlich)*		*Ethnie (weiß vs. nicht weiß)*		*Alter (≤ 41 Jahre vs. > 41 Jahre)*		*Verwendung von Schmerzmitteln zu Baseline (ja vs. nein)*		*Verwendung von Opioiden zu Baseline (ja vs. nein)*	
Datenschnitt	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24
Morbidität																
Serumphosphat-Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 2,5 mg/dl)	-[a]	0,8520	-[a]	0,9662	-[a]	0,9275	-[a]	0,8537	-[a]	0,9126	-[a]	0,5080	-[a]	0,6432	-[a]	0,9738
Serumphosphat-Konzentration (mg/dl)	-[a]	0,7964	-[a]	0,6560	-[a]	0,8092	-[a]	0,3086	-[a]	0,8659	-[a]	0,0682	-[a]	0,7858	-[a]	0,9795
BPI Schlimmster Schmerz	0,8143	0,9945	0,5805	0,6363	0,7429	0,3919	0,7859	0,4974	0,8749	0,6245	0,7415	0,6946	0,2261	0,5203	0,6988	0,7288
BPI Schlimmster Schmerz 15 % Abnahme	-[b]	0,2533	-[b]	-[b]	-[b]	0,4801	-[b]	0,8009	-[b]	0,9716	-[b]	0,3184	-[b]	0,5486	-[b]	0,8651
BPI Schlimmster Schmerz 30 % Abnahme	-[b]	0,7967	-[b]	-[b]	-[b]	0,0734	-[b]	0,6187	-[b]	0,1337	-[b]	0,6764	-[b]	0,4288	-[b]	0,2399
BPI Schmerzinterferenz	0,1335	0,1131	**0,0243**	0,0829	0,9401	0,4902	0,9967	0,3078	0,4026	0,8550	0,8985	0,9201	0,5062	0,7464	0,6779	0,4449
BPI Schmerzintensität	0,6493	0,6390	0,8136	0,9510	0,5272	0,3623	0,9690	0,5650	0,7243	0,6153	0,6835	0,4977	0,5008	0,6018	0,3525	0,4777
WOMAC Steifheit	0,6831	0,6635	0,2209	0,5152	0,5140	0,7852	0,1006	0,1072	0,2273	0,8047	0,8544	0,7833	0,2185	0,3772	0,5006	0,6358
WOMAC Steifheit Abnahme ≥ 10 nu	-[b]	0,8678	-[b]	0,8975	-[b]	0,9547	-[b]	0,5538	-[b]	**0,0498**	-[b]	0,9700	-[b]	0,2069	-[b]	**0,0435**
WOMAC Physische Funktion	0,3227	0,1837	0,2742	0,2564	0,9185	0,3521	0,3256	0,3359	0,3404	0,9236	0,6858	0,2726	0,7649	0,9098	0,9063	0,7500
WOMAC Physische Funktion Abnahme ≥ 9.3 nu	-[b]	0,8239	-[b]	0,4949	-[b]	0,5018	-[b]	0,5634	-[b]	0,2963	-[b]	0,1917	-[b]	0,1629	-[b]	0,6705
BFI Score Schlimmste Fatigue	0,8434	0,8583	0,0904	0,1802	0,8917	0,7375	0,4549	0,6445	0,4180	0,7066	0,6164	0,9851	**0,0439**	0,1845	0,5925	0,5520
BFI Globaler Fatigue Score	0,6497	0,4794	0,8645	0,7120	0,8247	0,6178	0,2513	0,2534	0,4804	0,7427	0,3300	0,2413	0,2032	0,6288	0,7437	0,3403
6MWT (tatsächliche Gesamtdistanz, korrigierte Analyse)	-[a]	0,5123	-[a]	**0,0075**	-[a]	0,1703	-[a]	0,6149	-[a]	0,0767	-[a]	0,0960	-[a]	0,8973	-[a]	0,8990
6MWT (tatsächliche Gesamtdistanz, Sensitivitätsanalyse)	-[a]	0,5371	-[a]	**0,0085**	-[a]	0,1641	-[a]	0,5903	-[a]	0,0725	-[a]	0,0849	-[a]	0,8713	-[a]	0,9250
6MWT (Prozentsatz, korrigierte Analyse)	-[a]	0,5184	-[a]	**0,0159**	-[a]	0,2051	-[a]	0,5296	-[a]	0,0829	-[a]	0,0681	-[a]	0,9674	-[a]	0,9048
6MWT (Prozentsatz, Sensitivitätsanalyse)	-[a]	0,5422	-[a]	**0,0175**	-[a]	0,1979	-[a]	0,5048	-[a]	0,0786	-[a]	0,0590	-[a]	0,9403	-[a]	0,9280

Endpunkte	**p-Werte der Interaktion**															
Subgruppe / **Endpunkt**	*BPI Durchschnittlicher Schmerz zu BL (> 6,0 vs. ≤ 6,0)*		*BPI Schlimmster Schmerz zu BL (> 6,0 vs. ≤ 6,0)*		*Region (Nordamerika/EU vs. Japan vs. Südkorea)*		*Geschlecht (weiblich vs. männlich)*		*Ethnie (weiß vs. nicht weiß)*		*Alter (≤ 41 Jahre vs. > 41 Jahre)*		*Verwendung von Schmerzmitteln zu Baseline (ja vs. nein)*		*Verwendung von Opioiden zu Baseline (ja vs. nein)*	
Datenschnitt	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24
PGI-I	0,8803	0,8436	0,1867	0,4770	0,1353	0,2609	0,8973	0,6446	0,2354	0,3397	0.7844	0,7077	**0,0380**	0,2823	0,2204	0,3146
Sicherheit																
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse																
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	0,6541	0,9180	0,9710	0,4859	0,7188	0,9743	0,7480	0,3698	0,8420	0,9720	0,9754	0,4829	0,8079	0,2828	0,9767	0,9753
Schwerwiegende UEs	0,9806	0,9718	0,9996	0,9994	0,9993	0,9998	0,9795	0,9779	0,9751	0,9738	0,9781	0,8736	0,9995	0,9997	0,9765	0,8294
UEs Grad 3 und 4	0,0603	0,1867	0,4258	0,8353	0,9998	0,9998	0,7949	0,5135	0,9760	0,9038	0,0876	0,5046	0,9184	0,7154	0,4126	0,9136
Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT (Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe)																
PT Arthralgie	0,7617	0,5393	0,9742	0,9736	0,9807	0,9985	0,8535	0,4258	0,2651	0,2098	0,5108	0,9176	0,7436	0,5537	0,9942	0,4643
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse																
UEs	0,9466	0,8223	0,5916	0,6643	0,7627	0,6878	0,1333	0,1625	0,2985	0,2504	0,6471	0,5384	0,2499	0,2998	0,4377	0,3721
Schwerwiegende UEs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UEs Grad 3 und 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPI: *Brief Pain Inventory*, WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*, BFI: *Brief Fatigue Inventory*, 6MWT: 6-Minuten-Gehdistanz Test, PGI-I: *Patient Global Impression of Improvement*, UE: Unerwünschte Ereignisse, SOC: *System Organ Class*, PT: *Preferred Term*, [a]:der Zeitpunkt wird nicht dargestellt, da dieser für die Nutzenbewertung nicht relevant ist. [b]: nicht analysiert

Tabelle 4- 58 p-Werte der Interaktion für post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen

Endpunkte	**p-Werte der Interaktion**											
Subgruppe / **Endpunkt**	*WOMAC Steifheit zu Baseline (≤ 62,5 vs. > 62,5)*		*WOMAC Physische Funktion zu Baseline (≤ 47,8vs. > 47,8)*		*WOMAC Schmerzscore zu Baseline (≤ 50 vs. > 50)*		*WOMAC Gesamtscore zu Baseline (≤ 49,5 vs. > 49,5)*		*Aktive Frakturen und Pseudofrakturen zu Baseline (ja vs. nein)*		*6MWT zu Baseline (≤ 365m vs. > 365m)*	
Datenschnitt	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24
Morbidität												
Serumphosphat-Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 2,5 mg/dl)	-[a]	0,9303	-[a]	0,4678	-[a]	0,1514	-[a]	0,4678	-[a]	0,9461	-[a]	0,9582
Serumphosphat-Konzentration (mg/dl)	-[a]	0,6584	-[a]	0,3966	-[a]	0,9696	-[a]	0,4907	-[a]	0,8582	-[a]	0,6626
BPI Schlimmster Schmerz	0,7240	0,9393	0,6067	0,9643	0,0943	0,1317	0,6957	0,9517	0,3254	0,4938	0,4715	0,2973
BPI Schlimmster Schmerz 15 % Abnahme	-[b]	0,8251	-[b]	0,8971	-[b]	0,1619	-[b]	0,6382	-[b]	0,7754	-[b]	0,2516
BPI Schlimmster Schmerz 30 % Abnahme	-[b]	0,6127	-[b]	0,1659	-[b]	0,5985	-[b]	0,1659	-[b]	0,8532	-[b]	0,1120
BPI Schmerzinterferenz	0,1613	0,1528	0,8966	0,3859	0,7652	0,8916	0,5003	0,1754	0,7645	0,6372	0,1727	0,3277
BPI Schmerzintensität	0,4630	0,6138	0,6613	0,9958	0,4168	0,3423	0,8842	0,8076	0,1976	0,4208	0,3786	0,3813
WOMAC Steifheit	0,8511	0,8437	**0,0100**	0,1857	**0,0071**	0,1013	0,1346	0,6912	0,3847	0,3038	0,6512	0,2382
WOMAC Steifheit Abnahme ≥ 10 nu	-[b]	0,5073	-[b]	0,6875	-[b]	0,7851	-[b]	0,4478	-[b]	0,9351	-[b]	0,9412
WOMAC Physische Funktion	0,1480	0,0796	0,7421	0, 4164	0,2630	0,4464	0,8538	0,2121	0,3443	0,2644	0,4611	0,7468
WOMAC Physische Funktion Abnahme ≥ 9.3 nu	-[b]	0,1016	-[b]	0,8704	-[b]	0,2810	-[b]	0,6084	-[b]	0,1108	-[b]	0,5078
BFI Score Schlimmste Fatigue	0,9594	0,9474	0,8194	0,5041	0,4800	0,4262	0,7787	0,4807	0,8144	0,8562	0,8485	0,7887
BFI Globaler Fatigue Score	0,3084	0,1257	0,8827	0,3407	0,9196	0,7989	0,5930	0,1226	0,6328	0,6580	0,2741	0,5836
6MWT (tatsächliche Gesamtdistanz, korrigierte Analyse)	-[a]	0,7384	-[a]	0,4072	-[a]	0,3985	-[a]	0,3351	-[a]	0,8544	-[a]	0,6641
6MWT (tatsächliche Gesamtdistanz, Sensitivitätsanalyse)	-[a]	0,6777	-[a]	0,4489	-[a]	0,4300	-[a]	0,3127	-[a]	0,8003	-[a]	0,6134
6MWT (Prozentsatz, korrigierte Analyse)	-[a]	0,7578	-[a]	0,4979	-[a]	0,3133	-[a]	0,4156	-[a]	0,9436	-[a]	0,7736
6MWT (Prozentsatz, Sensitivitätsanalyse)	-[a]	0.6970	-[a]	0.5411	-[a]	0.3411	-[a]	0.3877	-[a]	0.8925	-[a]	0.7200

Endpunkte	**p-Werte der Interaktion**											
Subgruppe / **Endpunkt**	*WOMAC Steifheit zu Baseline (≤ 62,5 vs. > 62,5)*		*WOMAC Physische Funktion zu Baseline (≤ 47,8vs. > 47,8)*		*WOMAC Schmerzscore zu Baseline (≤ 50 vs. > 50)*		*WOMAC Gesamtscore zu Baseline (≤ 49,5 vs. > 49,5)*		*Aktive Frakturen und Pseudofrakturen zu Baseline (ja vs. nein)*		*6MWT zu Baseline (≤ 365m vs. > 365m)*	
Datenschnitt	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24	W12	W24
PGI-I	0,5954	0,4720	0,1493	0,3708	**0,0054**	**0,0100**	0,3988	0,6005	0,3192	0,6053	0,5431	0,6871
Sicherheit												
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse												
Unerwünschte Ereignisse (UEs)	0,7273	0,9768	0,5312	0,9133	0,9507	0,9612	0,5358	0,9990	0,8355	0,9699	0,4788	0,1538
Schwerwiegende UEs	0,9740	0,9727	0,9790	0,9772	0,9807	0,5809	0,9791	0,9776	0,9793	0,9775	0,9991	0,99999
UEs Grad 3 und 4	0,8437	0,9812	0,1452	0,3685	0,0617	0,7090	0,1347	0,3275	0,8641	0,8962	0,1443	0,8903
Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT (Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe)												
PT Arthralgie	0,7334	0,7009	0,7466	0,4327	0,4440	0,2134	0,7106	0,4197	0,1847	0,3660	0,9160	0,9366
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse												
UEs	0,7799	0,6112	0,9432	0,9080	0,4162	0,5154	0,9001	0,9624	0,2118	0,3062	0,0661	0,0960
Schwerwiegende UEs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UEs Grad 3 und 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPI: *Brief Pain Inventory*, WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*, BFI: *Brief Fatigue Inventory*, 6MWT: 6-Minuten-Gehdistanz Test, PGI-I: *Patient Global Impression of Improvement*, UE: Unerwünschte Ereignisse, SOC: *System Organ Class*, PT: *Preferred Term*, [a]:der Zeitpunkt wird nicht dargestellt, da dieser für die Nutzenbewertung nicht relevant ist. [b]: nicht analysiert

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Analyse von Effektmodifikatoren für Subgruppenmerkmale in der doppelblinden Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie UX023-Cl303 fand wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben anhand eines mehrstufigen Prozesses statt und beruht auf Interaktions- bzw. Homogenitätstests. Hierbei ist zu beachten, dass aufgrund des multiplen Testens wie hier bei der Durchführung des Interaktionstests eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Bei den hier durchgeführten Subgruppenanalysen (14 Subgruppen und 24 Endpunkte) beträgt die Anzahl an zu erwartenden falsch positiven Ergebnissen 16.

4.3.1.3.2.1 Ergebnisse für präspezifizierte Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden alle Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, detailliert dargestellt. Entsprechend des in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens und der geringen Patientenanzahl in den Behandlungsgruppen handelt.

Tabelle 4- 59 Subgruppenanalysen – Ergebnisse für *Gehfähigkeit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	*6MWT (6-Minuten-Gehdistanz Test)*							
	Baseline	**Baseline Woche 12**	**Woche 12**	**Baseline Woche 24**	**Woche 24**	**Änderung von Baseline zu Woche 12**	**Änderung von Baseline zu Woche 24**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 24**
	n **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**LsMean[a] [95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]**
Korrigierte Analyse Gesamtrate – Messung in Meter[b]								
Subgruppe BPI Schlimmster Schmerz zu BL ≤ 6,0								
Placebo	27	27	27	27	27	27	27	42,95 [18,37; 67,52] 0,0006 H'g = 1,110 [0,448; 1,771]
(N=27)	417,26 (100,269)	417,26 (100,269)	406,41 (90,967)	417,26 (100,269)	400,44 (97,746)	-10,85 (5,177) -25,58 (6,204)	-16,81 (7,009) -31,54 (7,638)	
Burosumab	16	16	16	16	16	16	16	
(N=17)	383,63 (112,350)	383,63 (112,350)	416,44 (100,140)	383,63 (112,350)	415,31 (100,213)	32,81 (8,261) 12,53 (7,993)	31,69 (12,494) 11,40 (11,095)	
Subgruppe BPI Schlimmster Schmerz zu BL > 6,0								
Placebo	38	37	37	37	37	37	37	6,28 [-13,65; 26,21] 0,5371 -
(N=39)	332,00 (91,271)	333,43 (92,096)	345,03 (98,685)	330,81 (92,232)	346,81 (102,749)	11,59 (7,513) 4,04 (14,351)	16,00 (6,929) 7,16 (13,643)	
Burosumab	51	48	48	49	49	48	49	
(N=51)	348,35 (108,291)	346,63 (110,984)	359,81 (104,920)	351,63 (108,734)	370,39 (109,729)	13,19 (6,267) 7,87 (11,527)	18,76 (6,965) 13,44 (11,608)	

Intervention	*6MWT (6-Minuten-Gehdistanz Test)*							
	Baseline	**Baseline Woche 12**	**Woche 12**	**Baseline Woche 24**	**Woche 24**	**Änderung von Baseline zu Woche 12**	**Änderung von Baseline zu Woche 24**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 24**
	n **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**LsMean[a] [95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]**
Korrigierte Analyse Gesamtrate – Prozentsatz[b]								
Subgruppe BPI Schlimmster Schmerz zu BL ≤ 6,0								
Placebo	27	27	27	27	27	27	27	6,27 [2,71; 9,83] 0,0006 H'g = 1,123 [0,460; 1,785]
(N=27)	59,75 (13,242)	59,75 (13,242)	58,38 (12,463)	59,75 (13,242)	57,43 (12,734)	-1,37 (0,760) -3,79 (0,897)	-2,32 (0,986) -4,74 (1,091)	
Burosumab	16	16	16	16	16	16	16	
(N=17)	55,30 (17,584)	55,30 (17,584)	59,97 (15,861)	55,30 (17,584)	59,96 (16,167)	4,67 (1,188) 1,55 (1,095)	4,66 (1,796) 1,53 (1,588)	
Subgruppe BPI Schlimmster Schmerz zu BL > 6,0								
Placebo	38	37	37	37	37	37	37	1,43 [-1.40; 4,26] 0,3235 -
(N=39)	46,92 (13,806)	47,10 (13,947)	48,57 (13,850)	46,63 (13,878)	48,77 (14,482)	1,47 (1,047) 0,10 (1,876)	2,15 (0,947) 0,58 (1,778)	
Burosumab	51	48	48	49	49	48	49	
(N=51)	50,22 (15,221)	49,98 (15,580)	52,04 (15,034)	50,75 (15,208)	53,63 (15,605)	2,06 (0,913) 1,17 (1,504)	2,89 (1,027) 2,00 (1,552)	
Sensitivitätsanalye Gesamtrate – Messung in Meter[c]								
Subgruppe BPI Schlimmster Schmerz zu BL ≤ 6,0								
Placebo	27	27	27	27	27	27	27	42,95 [18,37; 67,52] 0,0006
(N=27)	417,26 (100,269)	417,26 (100,269)	406,41 (90,967)	417,26 (100,269)	400,44 (97,746)	-10,85 (5,177) -25,58 (6,204)	-16,81 (7,009) -31,54 (7,638)	

Intervention	*6MWT (6-Minuten-Gehdistanz Test)*							
	Baseline **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline zu Woche 12** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Änderung von Baseline zu Woche 24** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 24** **LsMean[a]** **[95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05:** **Hedges'g [95% KI]**
Burosumab (N=17)	16 383,63 112,350)	16 383,63 (112,350)	16 416,44 (101,140)	16 383,63 (112,350)	16 415,31 (100,213)	16 32,81(8,261) 12,53 (7,993)	16 31,69 (12,494) 11,40 (11,095)	H'g = 1,110 [0,448; 1,771]
Subgruppe BPI Schlimmster Schmerz zu BL > 6,0								
Placebo (N=39)	38 332,00 (91,271)	37 333,43 (92,096)	37 345,03 (98,685)	37 330,81 (92,232)	37 346,81 (102,749)	37 11,59 (7,513) 3,93 (14,371)	37 16,00 (6,929) 7,00 (13,671)	7,91 [-11,91; 27,73] 0,4343 -
Burosumab (N=51)	50 346,12 (108,198)	47 344,21 (110,905)	47 357,00 (104,210)	48 349,38 (108,717)	48 369,90 (110,835)	47 12,79 (6,388) 7,15 (11,543)	48 20,52 (6,880) 14,91 (11,578)	
Sensitivitätsanalyse Gesamtrate – Prozentsatz[c]								
Subgruppe BPI Schlimmster Schmerz zu BL ≤ 6,0								
Placebo (N=27)	27 59,75 (13,242)	27 59,75 (13,242)	27 58,38 (12,463)	27 59,75 (13,242)	27 57,43 (12,734)	27 -1,37 (0,760) -3,79 (0,897)	27 -2,32 (0,986) -4,74 (1,091)	6,27 [2,71; 9,83] 0,0006 H'g = 1,123 [0,460; 1,785]
Burosumab (N=17)	16 55,30 (17,584)	16 55,30 (17,584)	16 59,97 (15,861)	16 55,30 (17,584)	16 59,96 (16,167)	16 4,67 (1,188) 1,55 (1,095)	16 4,66 (1,796) 1,53 (1,588)	

Intervention	*6MWT (6-Minuten-Gehdistanz Test)*							
	Baseline	**Baseline Woche 12**	**Woche 12**	**Baseline Woche 24**	**Woche 24**	**Änderung von Baseline zu Woche 12**	**Änderung von Baseline zu Woche 24**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 24**
	n **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**LsMean[a] [95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]**
Subgruppe BPI Schlimmster Schmerz zu BL > 6,0								
Placebo	38	37	37	37	37	37	37	
(N=39)	46,92 (13,806)	47,10 (13,947)	48,57 (13,850)	46,63 (13,878)	48,77 (14,482)	1,47 (1,047) 0,10 (1,877)	2,15 (0,947) 0,57 (1,781)	1,66 [-1,16; 4,47] 0,2490 -
Burosumab	50	47	47	48	48	47	48	
(N=51)	49,85 (15,144)	49,58 (15,501)	51,58 (14,856)	50,37 (15,141)	53,52 (15,751)	2,00 (0,930) 1,07 (1,505)	3,15 (1,013) 2,23 (1,546)	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind*;* %: Prozentanteil von N; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet), BL: *Baseline*

[a]: Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell zu Woche 96.

[b]: Der fehlerhaft kalkulierte Baseline-Wert eines Studienteilnehmers wurde korrigiert und in die Analyse mit einbezogen.

[c]: Analyse beinhaltet nicht den Studienteilnehmer mit dem fehlerhaft kalkulierten Baseline-Wert,

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit der Änderung von Baseline des *6MWT* als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Der Baseline-Wert des *6MWT* ist als zusätzliche Kovariable eingefügt. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet.

Für den Endpunkt *Gehfähigkeit* (*6MWT – Gesamtrate Messung in Meter, korrigierte Analyse*) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe *BPI Schlimmster Schmerz zu Baseline (≤ 6,0 vs. > 6,0)* beobachten. Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,0075 ergibt sich für die Ausprägung *BPI Schlimmster Schmerz zu Baseline ≤ 6,0* eine statistisch signifikante Verbesserung der Gehfähigkeit (W24: Differenz$_{\leq 6,0}$: 42,95 m; p = 0,0006; H' = 1,110 [0,448; 1,771]), die insgesamt stärker ausgebildet ist als bei der Ausprägung *BPI Schlimmster Schmerz zu Baseline > 6,0* (W24: Differenz$_{> 6,0}$: 6,28 m; p = 0,5371) (Tabelle 4-59). Zu beachten ist jedoch, dass, obwohl die Effektschätzer gleichgerichtet sind, lediglich bei der Ausprägung *BPI Schlimmster Schmerz zu Baseline ≤ 6,0* eine statistische Signifikanz vorliegt.

Des Weiteren ist für die gleiche Subgruppe eine potenzielle Effektmodifikation bei dem Endpunkt *Gehfähigkeit* (*Gesamtrate – Prozentsatz, korrigierte Analyse*) vorhanden. Die Effektschätzer sind ebenfalls gleichgerichtet und unterscheiden sich, wie bereits oben beschrieben, anhand ihrer statistischen Signifikanz (W24: Differenz$_{\leq 6,0}$: 6,27 m; p = 0,0006; H'g = 1,123 [0,460; 1,785]; Differenz $_{> 6,0}$: 1,43 m; p = 0,3235) (Tabelle 4- 59).

Die Subgruppenanalyse der Sensitivitätsanalyse des *6MWT*, die den Studienteilnehmer mit dem fehlerhaft kalkulierten Baseline-Wert ausschloss, ergab im Vergleich zur Primäranalyse kein abweichendes Ergebnis (Tabelle 4- 59).

Da die Effektschätzer in beiden Subgruppen gleichgerichtet sind, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen

Tabelle 4- 60 Subgruppenanalysen – Ergebnisse für *Steifheit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis) Steifheit ≥ 10,0 nu				
Population (N)	**Woche 24**			
	Patienten n (%)	**OR[a] [95% KI] p-Wert**	**RR[b] [95% KI] p-Wert**	**ARD[b] [95% KI] p-Wert**
Subgruppe Ethnie weiß				
Burosumab (N=55)	30 (55,9)	1,208 [0,558, 2,614] 0,6279	1,112 [0,772; 1,602] 0,7003	0,055 [-0,133; 0,243] 0,7003
Placebo (N=53)	26 (49,1)			
Subgruppe Ethnie nicht weiß				
Burosumab (N=13)	8 (61,5)	7,000 [0,939; 52,174] 0,0570	2,667 [0,904; 7,864] 0,1107	0,385 [0,035; 0,734] 0,1107
Placebo (N=13)	3 (23,1)			
Subgruppe Verwendung von Opioiden zu BL ja				
Burosumab (N=17)	6 (35,3)	0,468 [0,100; 2,192] 0,3217	0,655 [0,290; 1,484] 0,4601	-0,186 [-0,539; 0,168] 0,4601
Placebo (N=13)	7 (53,8)			
Subgruppe Verwendung von Opioiden zu BL nein				
Burosumab (N=51)	32 (62,7)	2,238 [0,999; 5,017] 0,0504	1,512 [1,030; 2,217] 0,0333	0,212 [0,025; 0,400] 0,0333
Placebo (N=53)	22 (41,5)			

N: Anzahl der Patienten in der Subgruppe; n: Anzahl der Responder*;* %: Anteil von N; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*, RR: *Risk Ratio*, ARD: *Adjusted Risk Difference* (Absolute Risikoreduktion), BL: *Baseline*

Responder sind definiert als Studienteilnehmer, die nach 24 Wochen eine Serumphosphat-Konzentration von ≥ 2,5 mg/dl aufwiesen.

[a]: Das logistische Regressionsmodell beinhaltet die Behandlungsgruppe, Region und den tatsächlichen Stratifizierungsfaktor (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) als unabhängige Variablen.

[b]: Berechnung der Effektmodifikatoren (OR, RR und ARD) erfolgte post-hoc.

Für den Endpunkt *Steifheit* zeigt sich im Interaktionstest eine Effektmodifikation für die *Subgruppe Ethnie (weiß vs. nicht weiß)* (p = 0,0498). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist für beide Ausprägungen des Merkmals jedoch nicht statistisch signifikant (Weiß: *Odds Ratio*: 1,208; p = 0,6279; nicht weiß: *Odds Ratio*: 7,0; p = 0,0570) (Tabelle 4- 60). Aufgrund der kleinen Patientenanzahl in der Ausprägung *Ethnie (weiß vs. nicht weiß)* (n ≤ 10) sind die Konfidenzintervalle sehr breit, so dass die Lage des Punktschätzers generell keine sichere Aussage über die Effektrichtung ermöglicht. Aufgrund dessen sind die

Ergebnisse des Interaktionstests vorsichtig zu interpretieren, so dass die Ableitung des Zusatznutzens von der Gesamtpopulation erfolgt.

Für die Subgruppe *Verwendung von Opioiden zu Baseline (ja vs. nein)* (Interaktionstest: p = 0,0435) kann ein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen beider Merkmalsausprägungen festgestellt werden (Tabelle 4- 60). Aufgrund der kleinen Patientenanzahl in der Ausprägung *Verwendung von Opioiden zu Baseline ja* ($n \leq 10$), sind die Konfidenzintervalle jedoch sehr breit, so dass die Lage des Punktschätzers generell keine sichere Aussage über die Effektrichtung ermöglicht. Aufgrund dessen sind die Ergebnisse des Interaktionstests vorsichtig zu interpretieren, so dass die Ableitung des Zusatznutzens von der Gesamtpopulation erfolgt.

Tabelle 4- 61: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für *Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	***BFI (Brief Fatigue Inventory) Schlimmste Fatigue***						
(N)	**Baseline**	**Baseline Woche 12**	**Woche 12**	**Baseline Woche 24**	**Woche 24**	**Änderung von Baseline zu Woche 12**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 12**
	n **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**LsMean[a]** **[95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05:** **Hedges'g [95% KI]**
Subgruppe Verwendung von Schmerzmitteln zu BL ja							
Placebo (N=44)	44 6,82 (1,477)	44 6,82 (1,477)	44 5,76 (1,840)	43 6,80 (1,487)	43 6,00 (1,951)	44 -1,07 (0,260) -0,97 (0,546)	-0,46 [-1.15; 0,23] 0,1920 -
Burosumab (N=47)	47 7,25 1,504	47 7,25 (1,504)	47 6,47 (1,917)	46 7,23 (1,516)	46 6,14 (2,159)	47 -0,78 (0,252) -0,51 (0,479)	
Subgruppe Verwendung von Schmerzmitteln zu BL nein							
Placebo (N=22)	22 6,58 (1,645)	22 6,58 (1,645)	22 6,45 (1,861)	22 6,58 (1,645)	22 6,21 (2,136)	22 -0,13 (0,334) 0,33 (0,429)	0,79 [-0,17; 1,75] 0,1067 -
Burosumab (N=21)	21 6,25 (1,810)	21 6,25 (1,810)	21 5,65 (2,135)	21 6,25 (1,810)	21 5,67 (2,281)	21 -0,59 (0,282) -0,46 (0,287)	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet), BL: *Baseline*

[a]: Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell zu Woche 96.

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit der Änderung von Baseline des entsprechenden *BFI* Endpunkts als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Der Baseline-Wert des entsprechenden *BFI* Endpunkts ist als zusätzliche Kovariable eingefügt. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet

Für den Endpunkt *Fatigue* ergibt sich für die Subgruppe *Verwendung von Schmerzmitteln zu Baseline (ja vs. nein)* im Interaktionstest ein p-Wert von p = 0,0439. Die beiden Ausprägungen (*Verwendung von Schmerzmitteln zu Baseline ja*: Differenz_{ja}: -0,46; p = 0,1920; *Verwendung von Schmerzmitteln zu Baseline nein*: Differenz_{nein}: 0,79; p = 0,1067) zeigen entgegengesetzte Effektschätzer, ohne eine statistische Signifikanz zu erlangen (Tabelle 4- 61). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich anhand der Gesamtpopulation.

Tabelle 4- 62: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für *Schmerzerhebung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	***BPI (Brief Pain Inventory) Schmerzinterferenz***				
(N)	**Baseline**	**Baseline Woche 12**	**Woche 12**	**Änderung von Baseline zu Woche 12**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 12**
	n **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**LsMean[a]** **[95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05:** **Hedges'g [95% KI]**
Subgruppe BPI Schlimmster Schmerz zu BL ≤ 6,0					
Placebo (N=27)	27 3,76 (1,549)	27 3,76 (1,549)	27 2,72 (1,489)	27 -1,04 (0,329) -0,98 (0,265)	-0,32 [-1,06; 0,42] 0,3957 -
Burosumab (N=17)	17 3,11 (1,860)	17 3,11 (1,860)	17 2,79 (1,414)	17 -0,32 (0,390) -0,66 (0,331)	
Subgruppe BPI Schlimmster Schmerz zu BL > 6,0					
Placebo (N=39)	39 5,45 (2,289)	39 5,45 (2,289)	39 5,18 (2,481)	39 -0,27 (0,236) 0,03 (0,300)	0,79 [0,18; 1,40] 0,0117 H'g = 0,545 [0,120; 0,969]
Burosumab (N=51)	51 5,94 (1,886)	51 5,94 (1,886)	51 4,80 (2,432)	51 -1,14 (0,225) -0,76 (0,248)	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind*;* [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet), BL: *Baseline*

[a]: Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell zu Woche 96.

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit der Änderung von Baseline des Endpunkts *BPI Schmerzinterferenz* als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Der Baseline-Wert des Endpunkts *BPI Schmerzinterferenz* ist als zusätzliche Kovariable eingefügt. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet.

Für den Endpunkt *Schmerzerhebung – BPI Schmerzinterferenz* lässt sich eine potenzielle Effektmodifikationen in der Subgruppe *BPI Schlimmster Schmerz zu Baseline* beobachten. Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,0243 profitieren Studienteilnehmer mit einem *BPI Schlimmsten Schmerz zu Baseline > 6,0* im Gegensatz zu Studienteilnehmern mit einem *BPI Schlimmsten Schmerz zu Baseline* $\leq$ *6,0* von einer Behandlung mit Burosumab. Die Behandlungsdifferenz von 0,79 zu Woche 12 ist statistisch signifikant (p = 0,0117), erreicht aber keine klinische Relevanz (H'g = 0,545 [0,120; 0,969]). Bei der Ausprägung *BPI Schlimmster Schmerz zu Baseline < 6,0* ist der Effektschätzer entgegengesetzt gerichtet, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein (p = 0,3957) (Tabelle 4- 62). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4- 63 Subgruppenanalysen – Ergebnisse für *Erfassung von Therapieeffekten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	***PGI-I (Patient Global Impression of Improvement)***				
(N)	**Baseline**	**Baseline Woche 12**	**Woche 12**	**Änderung von Baseline zu Woche 12**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 12**
	n **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**LsMean[a] [95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]**
Subgruppe Verwendung von Schmerzmitteln zu BL ja					
Placebo (N=44)	44 3,05 (0,806)	44 3,05 (0,806)	44 3,45 (0,173)	44 -[b] 3,50 (0,166)	0,15 [-0,34; 0,63] 0,5543 -
Burosumab (N=47)	47 3,19 (0,613)	47 3,19 (0,613)	47 3,60 (0,179)	47 -[b] 3,65 (0,190)	
Subgruppe Verwendung von Schmerzmitteln zu BL nein					
Placebo (N=22)	22 2,91 (0,868)	22 2,91 (0,868)	22 3,91 (1,019)	22 -[b] 4,01 (0,253)	-0,73 [-1,9; -0,17] 0,0108 H'g = -0,635 [-1,255; -0,014]
Burosumab (N=21)	21 3,14 (0,655)	20 3,10 (0,641)	20 3,25 (0,967)	20 -[b] 3,28 (0,230)	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet), BL: *Baseline*

[a]: Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell zu Woche 96.

[b]: Nicht bestimmt.

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit dem *PGI* als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet.

Für den Endpunkt *Erfassung von Therapieeffekten* lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe *Verwendung von Schmerzmitteln zu Baseline (ja vs. nein)* beobachten. Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,0380 profitieren Studienteilnehmern mit der Ausprägung *Verwendung von Schmerzmitteln zu Baseline nein* im Vergleich zur Ausprägung *Verwendung von Schmerzmitteln zu Baseline ja* von einer Behandlung mit Burosumab. Die Behandlungsdifferenz von -0,73 zu Woche 12 ist statistisch signifikant (p = 0,0108), erreicht aber keine klinische Relevanz (H'g = -0,635 [-1,255; -0,014]). Bei der Ausprägung *Verwendung von Schmerzmitteln zu Baseline ja* ist der Effektschätzer entgegengesetzt gerichtet (p = 0,5543) (Tabelle 4- 63). Da dieser Effekt am Ende der doppelblinden Phase (24 Wochen) der Studie UX023-CL303 nicht mehr zu beobachten ist, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen

Tabelle 4- 64 Subgruppenanalysen – Ergebnisse für *Steifheit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	***WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis) Steifheit***				
(N)	**Baseline**	**Baseline Woche 12**	**Woche 12**	**Änderung von Baseline zu Woche 12**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 12**
	n **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**LsMean[a]** **[95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05:** **Hedges'g [95% KI]**
Subgruppe WOMAC Physische Funktion zu BL ≤ 47,8					
Placebo (N=37)	37 54,39 (20,669)	37 54,39 (20,669)	37 53,72 (17,889)	37 -0,68 (3,061) -5,71 (3,388)	-16,18 [-8,91, -23,44] < 0,0001 H'g = -0,788 [-1,288; -0,289]
Burosumab (N=30)	30 53,75 (18,613)	30 53,75 (18,613)	30 37,92 (18,124)	30 -15,83 (3,439) -21,88 (4,242)	
Subgruppe WOMAC Physische Funktion zu BL > 47,8					
Placebo (N=29)	29 70,26 (17,492)	29 70,26 (17,492)	29 66,38 (20,073)	29 -3,88 (3,108) 0,61 (4,007)	-0,64 [8,68, -9,66] 0,8926 -
Burosumab (N=38)	38 73,36 (17,235)	38 73,36 (17,235)	38 67,11 (23,506)	38 -6,25 (4,103) -0,03 (3,465)	
Subgruppe WOMAC Schmerzscore zu BL ≤ 50					
Placebo (N=42)	42 55,95 (21,069)	42 55.95 (21,069)	42 57,14 (18,754)	42 1,19 (2,820) -0,41 (4,274)	-16,05 [-8,25; -23,86] < 0,0001

Intervention	***WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis) Steifheit***				
(N)	**Baseline**	**Baseline Woche 12**	**Woche 12**	**Änderung von Baseline zu Woche 12**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 12**
	n **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MW (SD)**	**n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**LsMean[a] [95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]**
Burosumab (N=32)	32 52,73 (17,019)	32 52.73 (17,019)	32 41,02 (22,051)	32 -11,72 (3,762) -16,46 (5,268)	H'g = -0,642 [-1,113; -0,171]
Subgruppe WOMAC Schmerzscore zu BL > 50					
Placebo (N=24)	24 70,83 (16,757)	24 70,83 (16,757)	24 63,02 (21,328)	24 -7,81 (3,176) -4,81 (3,868)	2,36 [11,99; -7,27] 0,6305 -
Burosumab (N=35)	35 75,71 (16,864)	35 75,71 (16,864)	35 66,43 (23,242)	35 -9,29 (4,236) -2,45 (4,146)	

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SE: standard error (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet), BL: *Baseline*

[a]: Berechnung mit generalized estimation equation (GEE)-Modell zu Woche 96.

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit der Änderung von Baseline des Endpunkts *WOMAC Steifheit* als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Der Baseline-Wert des Endpunkts *WOMAC Steifheit* ist als zusätzliche Kovariable eingefügt. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet.

Für den Endpunkt *Steifheit* lassen sich potenzielle Effektmodifikationen in der Subgruppe *WOMAC Physische Funktion (≤ 47,8 vs. > 47,8)* beobachten. Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,0100 profitieren Studienteilnehmer mit der Ausprägung *WOMAC Physische Funktion ≤ 47,8* mehr von einer Behandlung mit Burosumab als Studienteilnehmer, die der Ausprägung *WOMAC Physische Funktion > 47,8* zuzuordnen sind. Die Behandlungsdifferenz von -16,18 zu Woche 12 ist statistisch signifikant (p < 0,0001) und klinisch relevant (H'g = -0,788 [-1,288; -0,289]) (Tabelle 4- 64). Die Effektschätzer sind gleichgerichtet, weisen jedoch ein unterschiedliches Signifikanzniveau auf.

Für die Subgruppe *WOMAC Schmerzscore* (≤ 50 vs. > 50) lässt sich ebenfalls eine potenzielle Effektmodifikation zu Woche 12 beobachten (p-Wert im Interaktionstest: p = 0,0071). Studienteilnehmer mit der Ausprägung *WOMAC Schmerzscore* ≤ 50 zeigen eine stärkere Abnahme der Steifheit als Studienteilnehmer mit der Ausprägung *WOMAC Schmerzscore* (> 50). Die Behandlungsdifferenz von -16,05 ist mit p < 0,0001 statistisch signifikant. Da die Effektschätzer unterschiedliche Signifikanzniveaus aufweisen, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4- 65: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für Erfassung von *Therapieeffekten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Intervention	***PGI-I (Patient Global Impression of Improvement)***								
(N)	**Baseline** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Woche 12** **n** **MW (SD)**	**Baseline Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Woche 24** **n** **MW (SD)**	**Änderung von Baseline zu Woche 12** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Änderung von Baseline zu Woche 24** **n** **MWD (SE)** **LsMean[a] (SE)**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 12** **LsMean[a]** **[95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]**	**Behandlungsdifferenz von Baseline zu Woche 24** **LsMean[a]** **[95% KI]** **p-Wert** **falls p < 0,05: Hedges'g [95% KI]**
Subgruppe WOMAC Schmerzscore zu BL ≤ 50									
Placebo	42	42	42	41	41	-[b]	-[b]	-0,57 [-1,03; -0,10] 0,0165 H'g = -0,551 [-1,020; -0,083]	-0,67 [-1,21; -0,14] 0,0131 H'g = -0,551 [-1,020; -0,083]
(N=42)	2,71 (0.805)	2,71 (0,805)	3,76 (1,031)	2,73 (0,807)	3,98 (1,332)	-[b] 3,94 (0,168)	-[b] 4,14 (0,220)		
Burosumab	32	32	32	32	32	-[b]	-[b]		
(N=32)	2,94 (0,619)	2,94 (0,619)	3,19 (0,998)	2,94 (0,619)	3,28 (1,054)	-[b] 3,38 (0,210)	-[b] 3,47 (0,222)		
Subgruppe WOMAC Schmerzscore zu BL > 50									
Placebo	24	24	24	23	23	-[b]	-[b]	0,44 [-0,19; 1,08] 0,1720 -	0,22 [-0,51; 0,96] 0,5507 -
(N=24)	3,50 (0,590)	3,50 (0,590)	3,33 (1,239)	3,48 (0,593)	3,61 (1,500)	-[b] 3,34 (0,243)	-[b] 3,60 (0,294)		
Burosumab	35	34	34	34	34	-[b]	-[b]		
(N=25)	3,40 (0,553)	3,38 (0,551)	3,79 (1,250)	3,38 (0,551)	3,79 (1,366)	-[b] 3,78 (0,210)	-[b] 3,82 (0,232)		

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten, die analysiert worden sind; [95% KI]: 95%-iges Konfidenzintervall; SE: *standard error* (Standardfehler); H'g: Hedges'g (wurde post-hoc berechnet), BL: *Baseline*

[a]: Berechnung mit *generalized estimation equation* (GEE)-Modell zu Woche 96.

[b]: Nicht bestimmt.

GEE: Die tatsächliche Stratifizierung innerhalb der Randomisierung basiert auf dem Mittelwert des Endpunkts *BPI Durchschnittlichen Schmerz*, berechnet sieben Tage vor der Baseline-Visite. Die Effektschätzer basieren auf einem GEE-Modell mit *PGI* als abhängige Variable und Region, Visite, Behandlungsarm, *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (Stratifikationsfaktor) und Visite/Behandlungsarm Interaktion als fixe Effekte. Als Kovarianzstruktur wird eine Compound Symmetry Matrix verwendet.

Für den Endpunkt *Erfassung von Therapieeffekten* kann eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe *WOMAC Schmerzscore zu Baseline (≤ 50,0 vs. > 50,0)* beobachtet werden. Bei einem p-Wert im Interaktionstest von p = 0,0054 (Woche 12) bzw. p = 0,0100 (Woche 24) profitieren Studienteilnehmer mit der Ausprägung *WOMAC Schmerzscore zu Baseline ≤ 50,0* im Vergleich zur Ausprägung *WOMAC Schmerzscore zu Baseline > 50,0* mehr von einer Behandlung mit Burosumab. Während in der Ausprägung *WOMAC Schmerzscore zu Baseline ≤ 50,0* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt (Woche 12: Differenz$_{\leq 47,8}$: -0,57; p = 0,0165; Woche 24: Differenz$_{\leq 47,8}$: -0,67; p = 0,0131), ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Ausprägung *WOMAC Schmerzscore zu Baseline > 50,0* (Woche 12: Differenz$_{\leq 47,8}$: 0,44; p = 0,1720; W24: Differenz$_{\leq 47,8}$: 0,22; p = 0,5507) nicht signifikant (Tabelle 4- 65). Da dieser Effekt am Ende der doppelblinden Phase (24 Wochen) der Studie UX023-CL303 nicht mehr zu beobachten ist, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Fazit der Subgruppenanalysen

Die beobachteten Effektschätzer waren in den meisten Subgruppenanalysen für beide Ausprägungen eines Subgruppenmerkmals gleichgerichtet. Waren die Effektschätzer entgegengesetzt, so war stets lediglich der Effektschätzer einer der beiden Merkmalsausprägungen einer Subgruppe statistisch signifikant.

Generell ist zu beachten, dass bei einer Testung von zahlreichen statistischen Hypothesen eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Bei den 288 durchgeführten Heterogenitätstests (14 Subgruppen, 24 Endpunkte) werden daher (bei einem Signifikanzniveau des Fehlers 1. Art von 0,05 16 rein zufällig statistisch signifikante Testergebnisse erwartet. Den Übersichtstabellen der Interaktions-p-Werte (Tabelle 4- 55 und Tabelle 4- 56) sind jedoch nur insgesamt 11 positive Interaktionstests zu entnehmen. Die beobachteten positiven Interaktionstests werden daher als zufällige Effekte bewertet und nicht als Nachweis einer tatsächlichen Effektmodifikation. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher für alle Endpunkte anhand der Gesamtpopulation.

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	Datenquellen
UX023-CL303	Studienbericht [3]
	Studienregistereinträge [9-11]
	Studienpublikation[2]

Studienbericht UX023-CL303:

Ultragenyx Pharmaceutical Inc.: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) [3]

Publikation zur Studie:

Insogna, Karl et al. (2018): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. J Bone Miner Res;33(8):1383-1393. [2]

Studienregistereinträge:

1) Ultragenyx Pharmaceutical Inc (2015): UX023-CL303 2014-005529-11 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov (NCT02526160). Stand des Eintrags: 27.12.2019. [Zugriff: 19.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02526160 [9].

2) Ultragenyx Pharmaceutical Inc (2015): 2014-005529-11 UX023-CL303 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - WHO ICTRP (NCT02526160). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 19.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02526160 [11]

3) Ultragenyx Pharmaceutical Inc (2016): UX023-CL303 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) - EU-CTR

(2014-005529-11). Stand des Eintrags: 20.12.2019. [Zugriff: 19.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005529-11 [10]

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.

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.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Nicht zutreffend.

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.

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.

Nicht zutreffend.

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

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.

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.

Nicht zutreffend.

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.

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.

Nicht zutreffend.

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.

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* 4.3.2.2.3.2.**

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.

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.

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.

Bei Burosumab (Crysvita®) handelt es sich gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der Zusatznutzen gilt demnach bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO (Verfahrensordnung) des G-BA).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Burosumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt. Die hierfür verwendeten Daten beruhen auf der Studie UX023-CL303, einer randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie der Phase III. Zum Ableiten des Zusatznutzens wurde ausschließlich die 24-wöchige doppelblinde Phase der Studie berücksichtigt, um eine hohe Ergebnissicherheit mit niedrigem Verzerrungspotenzial zu gewährleisten.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen:

Mortalität

- im Rahmen der *unerwünschten Ereignisse* erhoben

Morbidität

- *Serumphosphat*
  - *Serumphosphat (mg/dl)*
  - *Responderanalyse Serumphosphat – Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 2,5 mg/dl)*
- *Gehfähigkeit*
  - *6-Minuten-Gehdistanz Test (6MWT) Gesamtrate in Meter*
  - *6MWT Gesamtrate – Prozentsatz*
- *Steifheit und Physische Funktion*
  - *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) Steifheit*
  - Responderanalyse der Domäne *WOMAC Steifheit*
  - *WOMAC Physische Funktion*
  - Responderanalyse der Domäne *WOMAC Physische Funktion*
- *Schmerzerhebung*
  - *Brief Pain Inventory (BPI) Schlimmster Schmerz*

  - Responderanalyse der Domäne *BPI Schlimmster Schmerz*
  - *BPI Schmerzintensität*
  - *BPI Schmerzinterferenz*
- *Fatigue*
  - *Brief Fatigue Inventory (BFI) Schlimmste Fatigue*
  - *BFI Globale Fatigue*
- *Erfassung von Therapieeffekten*
  - *Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)*

Sicherheit

- Gesamtrate *unerwünschte Ereignisse (UE)*
- *UE* nach MedDRA SOC und PT, die in mindestens 10 % der Studienteilnehmer einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind
- *Gesamtrate Schwerwiegende UE*
- *Schwerwiegende UE* nach MedDRA SOC und PT, die in mindestens 5 % der Studienteilnehmer einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind
- *Gesamtrate UE* Grad 3 und 4
- *UE* Grad 3 und 4 nach MedDRA SOC und PT, die in mindestens 5 % der Studienteilnehmer einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind
- Gesamtrate *UEs von besonderem Interesse*
- *UEs von besonderem Interesse* nach MedDRA SOC und PT

Laut der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) handelt es sich bei der Studie UX023-CL303 um eine Studie mit dem Evidenzgrad 1b, die eine hohe Ergebnissicherheit mit niedrigem Verzerrungspotenzial aufweist. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen, die aufgrund einer fehlerhaften Stratifizierung zu Beginn der Studie durchgeführt wurden, bestätigten darüber hinaus die Ergebnisse der Primäranalysen, so dass weiterhin von einer hohen Ergebnissicherheit mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann und ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

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.

Für die Herleitung des Zusatznutzens ist zu beachten, dass Burosumab am 10. November 2014 vom *Committee for Orphan Medicinal Products* (*COMP*) der EMA die *Positive Opinion* als ***Orphan Drug*** erhalten hat ((EMA/COMP/551233/2014), *Recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23 for the treatment of X-linked hypophosphataemia*) [8]. Der *Orphan-Drug-Status* wird Arzneimitteln verliehen, die zur Behandlung einer seltenen chronischen oder lebensbedrohlichen Erkrankung eingesetzt werden, für die **keine zufriedenstellende Therapie** existiert. Die einzige verfügbare Therapieoption neben Burosumab, die jedoch nur für Kinder empfohlen wird, besteht aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D [1]. Dabei handelt es sich jedoch nicht um eine zielgerichtete Therapie, so dass der chronische Phosphatverlust über das gesamte Leben bestehen bleibt. Infolgedessen treten schwerwiegende Folgeerkrankungen wie z. B. Skelettdeformationen, Enthesopathien, Arthrose und Pseudofrakturen auf, die mit starken Knochen- und Gelenkschmerzen sowie Steifheit verbunden sind. Die Langzeittherapie mit Phosphat begünstigt außerdem das Auftreten von schweren therapieassoziierten Nebenwirkungen wie z. B. Nephrokalzinosen, Nephrolithiasis sowie einen sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus. Aufgrund dessen wird die Substitutionstherapie häufig im Erwachsenenalter abgebrochen [16]. Da keine den Pathomechanismus adressierende Therapieoption zur Verfügung steht, werden diese XLH-Patienten anschließend lediglich rein symptomatisch mit einer Schmerztherapie behandelt und benötigen häufig teils schwere Operationen zur Linderung der pathologischen Knochen- und Gelenkschmerzen. Die bestehenden Manifestationen der XLH-Erkrankung führen zu vielen starken Beeinträchtigungen im Alltag.

In der nachfolgenden Tabelle ist eine Übersicht der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie *Morbidität* in der Studie UX023-CL303 dargestellt.

Tabelle 4- 66 Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie *Morbidität* zum medizinischen Zusatznutzen von Burosumab

Patientenrelevante Endpunkte	**UX023-CL303 Behandlungsdifferenz (B-P) Burosumab vs. Placebo Woche 24**
Serumphosphat	
Serumphosphat (mg/dl)	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert Hedges`g[b] [95% KI]	0,40 [0,28; 0,51] < 0,0001 H'g = 0,922 [0,566; 1,278]
Serumphosphat – Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 2,5mg/dl)	
Odds Ratio[c] [95% KI] p-Wert	208,430 [46,646; 931,345] < 0,0001
Gehfähigkeit	
6MWT – Messung in Meter[d]	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert Hedges`g[b] [95% KI]	19,83 [4,19; 35,47] 0,0129 H'g = 0,424 [0,075; 0,773]
6MWT Gesamtrate – Prozentsatz[d]	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert Hedges`g[b] [95% KI]	3,19 [0,96; 5,41] 0,0050 H'g = 0,460 [0,110; 0,809]
Steifheit und Physische Funktion	
WOMAC Steifheit	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert Hedges`g[b] [95% KI]	-8,31 [-14,68, -1,94] 0,0106 H'g = -0,420 [-0,765; -0,075]
WOMAC Physische Funktion	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert Hedges`g[b] [95% KI]	-4,90 [-9,76, -0,05] 0,0478 H'g = -0,389 [-0,735; -0,043]
Schmerzerhebung	
BPI Schlimmster Schmerz	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert Hedges`g[b] [95% KI]	-0,46 [-1,00; 0,08] 0,0919 -

Patientenrelevante Endpunkte	**UX023-CL303 Behandlungsdifferenz (B-P) Burosumab vs. Placebo Woche 24**
BPI Schmerzintensität	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert Hedges`g[b] [95% KI]	-0,43 [-0,93; 0,07] 0,0940 -
BPI Schmerzinterferenz	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert Hedges`g[b] [95% KI]	-0,13 [-0,70; 0,44] 0,6527 -
Fatigue	
BFI Schlimmste Fatigue	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert Hedges`g[b] [95% KI]	0,20 [-0,40; 0,80] 0,5102 -
BFI Globale Fatigue	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert Hedges`g[b] [95% KI]	-0,13 [-0,70, 0,44] 0,6572 -
Erfassung von Therapieeffekten	
PGI-I	
LsMean[a] [95% KI] p-Wert Hedges`g[b] [95% KI]	-0,28 [-0,73; 0,16] 0,2161 -
(B-P): Behandlungsdifferenz betrachtet von Baseline zu Post-Baseline (Woche 24) der Burosumab-Gruppe mit Placebo, 6MWT: 6-Minuten-Gehdistanz Test, WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis*, BPI: *Brief Pain Inventory*, BFI: *Brief Fatigue Inventory*, PGI-I: *Patient Global Impression of Improvement;* [95% KI]:95 %-Konfidenzintervall [a]: LsMean: Statistische Methode für die jeweiligen Endpunkte [b]: Hedges `g-Berechnung erfolgte nur falls $p < 0,05$. [c]: Die Berechnung erfolgte post-hoc. [d]: Diese Analyse beinhaltet eine korrigierte Baseline-Wert Berechnung eines Studienteilnehmers.	

Mortalität

Während der 24-wöchigen doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 traten keine Todesfälle in den Behandlungsgruppen (Burosumab-Gruppe und Placebo-Gruppe) auf.

Morbidität

Serumphosphat

Serumphosphat (mg/dl) und *Serumphosphat – Prozentsatz erreichter Normwert (≥ 2,5 mg/dl)*

Das primäre Therapieziel der XLH, eine Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration (LLN: ≥ 2,5 mg/dl), konnte unter der bisher einzigen verfügbaren Therapieoption, einer Substitutionstherapie bestehend aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, nicht erreicht werden. Dies wird auch anhand der Charakteristika der Studienpopulation der Studie UX023-CL303 ersichtlich, bei der die Serumphosphat-Konzentration zu Baseline, trotz jahrelanger Substitutionstherapie, im Durchschnitt unterhalb des unteren Normbereichs von 2,5 mg/dl lag (Burosumab: 2,03 mg/dl, Placebo: 1,92 mg/dl). Der bestehende chronische Phosphatverlust führt zu zahlreichen schweren Folgeerkrankungen. Hierzu zählen unter anderem Skelettdeformationen, Enthesopathien, Osteomalazie, Arthrose und Pseudofrakturen. Bedingt durch die daraus resultierende verminderte Mobilität, den stark ausgeprägten Schmerzen sowie häufig teils schweren Operationen sind diese XLH-Patienten mit erheblichen Beeinträchtigungen im Alltag konfrontiert.

Die Studie UX023-CL303 zeigt, dass durch Burosumab erstmalig eine Therapieoption für Erwachsene mit XLH zur Verfügung steht, durch die bereits innerhalb einer kurzen Zeit die Serumphosphat-Homöostase wiederhergestellt werden kann (Woche 12: Burosumab: MW: 2,69 (mg/dl); Placebo: MW: 2,06 (mg/dl)). Der positive Effekt auf die Serumphosphat-Konzentration bleibt auch langfristig zu Woche 24 bestehen. Die Behandlungsdifferenz belegt hierbei den sowohl statistisch signifikanten als auch klinisch relevanten Vorteil der Burosumab-Behandlung (LsMeanW24: 0,40 (mg/dl); $p < 0,0001$, H'g = 0,922 [0,566; 1,278]).

Das positive Ergebnis hinsichtlich des Serumphosphat-Homöostase wird auch durch die Responderanalyse bestätigt. Während in der Burosumab-Gruppe zu Woche 24 92,6 % der Studienteilnehmer eine Serumphosphat-Konzentration im unteren Normbereich (LLN: ≥ 2,5 mg/dl) erlangen, ist dies nur bei 7,6 % der Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe der Fall (Odds Ratio: 208,430; $p < 0,0001$) (Tabelle 4- 66**)**.

Im Gegensatz zu der Substitutionstherapie aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D steht mit Burosumab somit erstmalig eine **wirksame** und **zielgerichtete** Therapieoption zur Verfügung, die direkt in den Pathomechanismus der XLH-Erkrankung eingreift und die **Serumphosphat-Homöostase** von XLH-Patienten **langfristig wiederherstellt**.

Gehfähigkeit

Die Gehfähigkeit von Erwachsenen mit XLH ist auf vielfältige Weise beeinträchtigt. Neben den Skelettdeformationen in den unteren Extremitäten, der Steifheit und der verringerten Muskelkraft führt die früheinsetzende Arthrose zu einer eingeschränkten Mobilität. In der Studie UX023-CL303 wurde der Einfluss der Burosumab-Behandlung auf die Gehfähigkeit anhand des 6MWT evaluiert. Hierbei wurde die durchschnittliche Gesamtstrecke in Metern, die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegt werden konnte (absoluter Wert) gemessen. Zusätzlich

wurde die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegte Strecke als Prozentsatz der vorhergesagten Werte auf Grundlage normativer Daten ermittelt (relativer Wert).

Obwohl die Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe (MW: 356,78 m) zu Baseline eine stärkere Beeinträchtigung bezüglich der Gehfähigkeit als die Placebo-Gruppe (MW: 367,42 m) aufwiesen, konnten diese bereits nach 12 Wochen eine größere Distanz innerhalb von 6 min zurücklegen (Burosumab: MW: 373,97 m; Placebo: MW: 370,92 m). Die Gehfähigkeit steigerte sich weiterhin bis zu Woche 24, jedoch ausschließlich in der Burosumab-Gruppe (Burosumab: LsMean: 18,19 m; Placebo: LsMean: -1,65 m). Übereinstimmend hiermit zeigt auch der relative 6MWT zu Woche 12 und Woche 24 eine Zunahme der vorausgesagten Gehdistanz in der Burosumab-Gruppe (Woche 12: 1,80 %; Woche 24: LsMean: 2,56 %), während sich die Placebo-Gruppe (Woche 12: -0,39 Prozentpunkte; Woche 24: LsMean: -0,63 Prozentpunkte) im Vergleich zu Baseline verschlechterte. Die Behandlungsdifferenz zu Woche 24 ist sowohl für den absoluten (LsMean: 19,83 m; p = 0,0129) als auch den relativen 6MWT (LsMean: 3,19 Prozentpunkte; p = 0,005) statistisch signifikant und belegt den positiven Einfluss der Burosumab-Therapie auf die Mobilität der XLH-Patienten.

Die beobachtete signifikante Steigerung der Gehfähigkeit lässt sich physiologisch am wahrscheinlichsten auf eine Verbesserung der Muskelfunktion zurückführen. Diese ist bei XLH-Patienten aufgrund der chronischen Hypophosphatämie beeinträchtigt und mit Steifheit, eingeschränkter Mobilität sowie Gleichgewichts- und Koordinationsschwierigkeiten assoziiert.

Steifheit und Physische Funktion:

WOMAC Steifheit und WOMAC Physische Funktion

In der Studie UX023-CL303 wurde das Ausmaß der Steifheit und physischen Funktion anhand des patientenberichteten Fragebogens *WOMAC* evaluiert. Im Vergleich zu den bei Patienten mit Arthrose gewöhnlich festgestellten Werten wies die Studienpopulation zu Baseline ein stärkeres Ausmaß an Steifheit auf (Burosumab: MW: 64,71; Placebo: MW: 61,36), wodurch die ausgeprägte rheumatische Manifestation der XLH-Erkrankung verdeutlicht wird. Zu Woche 12 zeigt sich dagegen bereits eine deutliche Verbesserung zugunsten von Burosumab. Die statistisch signifikante Behandlungsdifferenz zu Woche 24 (LsMean: -8,31; p = 0,0106) unterstreicht hierbei den langanhaltenden positiven Effekt der Bursoumab-Therapie auf die Steifheit von XLH-Patienten. Auch wenn der Anteil an XLH-Patienten mit einer als klinisch relevant eingestuften Verbesserung (Abnahme um ≥ 10 nu) zu Woche 24 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt, ist auch hier eine deutliche numerische Tendenz zugunsten von Burosumab sichtbar (Burosumab: 55,9 %; Placebo: 43,9 %). Die Wirkung von Burosumab zeigt sich auch anhand der Domäne *WOMAC Physische Funktion*, bei der zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Burosumab vorliegt (LsMean: -4,90; p = 0,0478). Der Unterschied hinsichtlich des Anteils an Studienteilnehmern mit einer als klinisch relevant eingestuften Verbesserung (≥ 9,3 nu) erreicht zwar keine statistische Signifikanz, jedoch ist auch hier ein Trend zu einem größeren Anteil an Respondern in der Burosumab-Gruppe (Burosumab: 35,3 %; Placebo: 27,3 %) feststellbar (Tabelle 4- 35).

Die in der Studie UX023-CL303 demonstrierte signifikante Abnahme der Steifheit und signifikante Verbesserung der physischen Funktion deuten darauf hin, dass durch Burosumab nicht nur die Serumphosphat-Homöostase wiederhergestellt sondern auch der ATP-Metabolismus normalisiert werden, wodurch eine Entspannung der Sehnen und Muskulatur möglich wird.

Schmerzerhebung

Die durch XLH verursachten Schmerzen wurden anhand des *BPI*-Fragebogens erhoben, der sowohl den schlimmsten Schmerz, die Schmerzinterferenz als auch die Schmerzintensität misst. Der *BPI Schlimmste Schmerz* wurde zu Baseline durchschnittlich mit einem Score von 6,8 auf einer Skala von 0-10 angegeben und spiegelt das Ausmaß der starken chronischen Schmerzen wider, die XLH-Patienten aufgrund der Skelettdeformationen, der Arthrose, den Enthesopathien und der Osteomalazie ausgesetzt sind.

Trotz fehlender statistischer Signifikanz zeigt sich für die Domäne *BPI Schlimmster Schmerz* in der Studie UX023-CL303 zu Woche 24 eine deutliche Tendenz zu einer größeren Reduktion des *BPI Schlimmsten Schmerzes* zugunsten von Burosumab (LsMean: -0,46; p = 0,0919). Dies wird auch anhand des Anteils an Respondern deutlich, die eine als klinisch relevant eingestufte Verbesserung der Domäne *BPI Schlimmster Schmerz* zu Woche 24 erreichen. Während in der Burosumab-Gruppe 42,6 % der Studienteilnehmer eine Abnahme um mindestens 15 % (kleinster relevanter Unterschied) aufweisen, ist dies nur bei 34,8 % der Studienteilnehmer in der Placebo-Gruppe der Fall (Tabelle 4- 41). Übereinstimmend hiermit ist ebenfalls der Anteil an Respondern, der eine bedeutsame Linderung (Abnahme um ≥ 30 %) der chronischen Schmerzen zu Woche 24 erreicht, in der Burosumab-Gruppe größer (Burosumab: 25 %; Placebo: 18,2 %) (Tabelle 4- 41). Die positive Wirkung von Burosumab zeigt sich auch anhand der Domäne *BPI Schmerzintensität* bei der ebenfalls zu Woche 24 ein deutlicher Trend zu einer stärkeren Abnahme (LsMean: -0,43; p = 0,0940) von XLH-bedingten Schmerzen unter der Burosumab-Therapie vorhanden ist. Lediglich bei der Domäne *BPI Schmerzinterferenz* ist nur eine leichte Verbesserung zugunsten von Burosumab zu Woche 24 feststellbar (LsMean: -0,13; p =0,6527) (Tabelle 4- 66).

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Domänen des BPI zeigen übereinstimmend, dass XLH-Patienten unter Burosumab weniger Schmerzen haben als unter der herkömmlichen Phosphatsubstitutionstherapie.

Fatigue

In der Studie UX023-CL303 wurde die Fatigue anhand des patientenberichteten Fragebogens *BFI* evaluiert, bei dem sowohl die *BFI Schlimmste Fatigue* als auch die *BFI Globale Fatigue* anhand einer Skala von 0-10 gemessen wurde. Ein höherer Wert reflektiert hierbei eine stärkere Ausprägung der Fatigue.

Sowohl zu Beginn als auch am Ende der 24-wöchigen doppelblinden Phase der Studie wiesen die Burosumab-Gruppe und die Placebo-Gruppe ein ähnliches Ausmaß an Fatigue auf

(Behandlungsdifferenz zu Woche 24: *BFI Schlimmste Fatigue*: LsMean: 0,20; p = 0,5102; *BFI Globale Fatigue*: LsMean: -0,13; p = 0,6572) (Tabelle 4- 66).

Erfassung von Therapieeffekten

PGI-I

Die Erfassung von Therapieeffekten erfolgte anhand des patientenberichteten Fragebogens *PGI-I*. Die kategorische Skala reicht hierbei von 1-7, wobei 7 als stark verschlechtert und 1 als stark verbessert definiert wird.

Zu Baseline wurde der Gesundheitszustand in der Burosumab- und in der Placebo-Gruppe als ähnlich beeinträchtigt wahrgenommen (Burosumab: MW: 3,18; Placebo: 3,00). Am Ende der doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 unterschieden sich die Behandlungsgruppen ebenfalls nicht signifikant (LsMean: -0,28; p = 0,2161) (Tabelle 4- 66).

Fazit Morbidität

Mit **Burosumab** (Crysvita®), einem rekombinanten, vollständig humanen, monoklonalen Antikörper (AK, IgG1), steht erstmalig eine **zielgerichtete Behandlungsoption** zur Verfügung, die **langanhaltend** eine **Normalisierung** des **Phosphathaushaltes** bei Erwachsenen XLH-Patienten erzielt[17]. Die **Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase** hat direkte Auswirkungen auf das Ausmaß der Steifheit sowie Einschränkung der physischen Funktion und führt zu einer Linderung der stark ausgeprägten chronischen Knochen- und Gelenkschmerzen. Infolgedessen werden die Mobilität und die körperliche Aktivität der XLH-Patienten signifikant gesteigert und eine **bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens** erzielt.

[17] UX023-CL303: Über einen Zeitraum von 96 Wochen konnte ein langanhaltender Effekt durch nachhaltige Verbesserung der biochemischen Werte wie z. B. des Serumphosphats gemessen werden.

Sicherheit

In der nachfolgenden Tabelle ist eine Übersicht der *unerwünschten Ereignisse*, der *schweren unerwünschten Ereignisse* und der *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* dargestellt. Im Anschluss daran erfolgt eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Tabelle 4- 67 Zusammenfassung der Ergebnisse der Kategorie *Sicherheit* zum medizinischen Zusatznutzen von Burosumab gegenüber der zVT

Sicherheit	**Burosumab (N=68) vs. Placebo (66) Woche 12**	**Burosumab (N=68) vs. Placebo (66) Woche 24**
Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse		
UEs		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	63 (92,6) vs. 62 (93,9)	64 (94,1) vs. 61 (92,4)
Risk Ratio[a]	0,986	1,018
[95% KI]	[0,901; 1,080]	[0,930; 1,115]
p-Wert	1,0000	0,7425
Schwerwiegende UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	2 (2,9) vs. 1 (1,5)	2 (2,9) vs. 1 (1,5)
Risk Ratio[a]	1,941	1,941
[95% KI]	[0,180; 20,900]	[0,180; 20,900]
p-Wert	1,0000	1,0000
Schwere UE Grad 3,4		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	8 (11,8) vs. 7 (10,6)	8 (11,8) vs. 8 (12,1)
Risk Ratio[a]	1,109	0,971
[95% KI]	[0,426; 2,886]	[0,387; 2,435]
p-Wert	1,0000	1,0000
Therapieabbruch durch UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0(0)
Risk Ratio[a]		
[95% KI]	-	-
p-Wert		
Tod durch UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0 (0)
Risk Ratio[a]		
[95% KI]	-	-
p-Wert		
Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse		
UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	16 (23,5) vs. 17 (25,8)	17 (25,0) vs. 17 (25,8)
Risk Ratio[a]	0,913	0,971
[95% KI]	[0,505; 1,652]	[0,543; 1,735]
p-Wert	0,8421	1,0000
Schwerwiegende UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0 (0)
Risk Ratio[a]		
[95% KI]	-	-
p-Wert		

Sicherheit	**Burosumab (N=68) vs. Placebo (66) Woche 12**	**Burosumab (N=68) vs. Placebo (66) Woche 24**
Schwere UE Grad 3, 4		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0 (0)
Risk Ratio[a] [95% KI] p-Wert	-	-
Therapieabbruch durch UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0 (0)
Risk Ratio[a] [95% KI] p-Wert	-	-
Tod durch UE		
Burosumab (n (%)) vs. Placebo (n (%))	0 (0) vs. 0 (0)	0 (0) vs. 0 (0)
Risk Ratio[a] [95% KI] p-Wert	-	-
UEs: Unerwünschte Ereignisse, [95% KI]: 95%-Konfidenzintervall [a]: Berechnung erfolgte post-hoc.		

Während der doppelblinden Phase der Studie UX023-CL303 wurde kein signifikantes Sicherheitsbedenken der Burosumab-Therapie festgestellt. Die meisten UE waren mild oder moderat und der Anteil an Studienteilnehmern mit mindestens einem UE war in den Behandlungsgruppen nahezu identisch (Burosumab: 92,6 %; Placebo: 93,9 %). Schwerwiegende UE traten nur bei 2 Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe und bei einem Studienteilnehmer der Placebo-Gruppe auf. Schwere UE der Grade 3 oder 4, Therapieabbrüche durch UE oder Todesfälle waren dagegen nicht zu verzeichnen (Tabelle 4- 67).

Für fast alle UE auf Ebene der MedDRA SOC und PT (die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind) liegen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor (Tabelle 4- 52). Lediglich in der *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Burosumab hinsichtlich des *PT Arthralgie* sowohl zu Woche 12 (*Risk Ratio* [95% KI]: 0,285 [0,112; 0,729]; p = 0,0049) als auch zu Woche 24 (*Risk Ratio* [95% KI]: 0,364 [0,152; 0,873]; p = 0,0198) festgestellt werden (Tabelle 4- 52). Des Weiteren zeigte sich in der *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums* hinsichtlich des *PT Schmerzen im Oropharynx* ein signifikanter Vorteil zu Woche 24 in der Burosumab-Gruppe (*Risk Ratio* [95% KI]: 0,139 [0,018; 1,096]; p = 0,0317) (Tabelle 4- 52).

Für UE von besonderem Interesse liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Burosumab- und der Placebo-Gruppe vor. Sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 unterscheidet sich die Anzahl an Studienteilnehmern, die ein UE von besonderem Interesse aufweisen, nicht zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4- 67).

Fazit Sicherheit

Die Studiendaten der Studie UX023-CL303 belegen die gute Verträglichkeit von Burosumab bei Erwachsenen mit XLH. Die meisten UE waren mild oder moderat und traten nahezu gleich häufig in den Behandlungsgruppen auf. Die beobachteten Hyperphosphatämien (Grad 1 und 2), die lediglich bei 4 der 68 Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe feststellbar waren, ließen sich durch eine Dosisreduktion beheben. Schwere Nebenwirkungen wie eine Nephrokalzinose oder ein Hyperparathyreoidismus, die zu den bekannten Nebenwirkungen einer Phosphatsubstitution zählen, waren während der gesamten doppelblinden Phase der Studie nicht zu verzeichnen. Zudem führten keine UE zu einem Tod oder vorzeitigen Therapieabbruch von Studienteilnehmern. Insgesamt ist eine Behandlung mit Burosumab somit durch ein **ausgewogenes Risiko-Nutzen-Profil** gekennzeichnet.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen ergaben sich für keinen Endpunkt bedeutsame Effektmodifikationen. Aufgrund dessen wird der Zusatznutzen ausschließlich von der Gesamtpopulation abgeleitet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer aus der Studie UX023-CL303 stammte aus Studienzentren in den USA und den europäischen Ländern Frankreich, Italien, Irland und Großbritannien. Zudem stellt XLH eine genetisch bedingte Phosphatverlustkrankheit dar, die weitestgehend unabhängig von Umwelteinflüssen ist. Aufgrund dessen ist eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in der vorliegenden Studie gewährleistet [39]. Um den Versorgungskontext in Deutschland abzubilden wird die BUR-GER-Studie an einem Studienzentrum in Deutschland durchgeführt. Diese schließt Erwachsene mit XLH (≥ 18 Jahre) ein. Ziel der Studie ist es, neben der Effektivität von Burosumab auf physiologische Parameter auch Effekte auf die Beweglichkeit und Aktivität im Alltag der XLH-Patienten im deutschen Versorgungskontext zu untersuchen. Die Studiendauer ist auf ein Jahr mit einer Zwischenauswertung nach 26 Wochen ausgelegt und befindet sich gerade in der Prüfung des Ethikausschusses.

Gesamtfazit zum medizinischen Zusatznutzen von Burosumab

Bei der XLH handelt es sich um eine seltene genetisch bedingte chronische Multisystemerkrankung mit einem komplexen Krankheitsbild. Das Hauptmerkmal der Erkrankung ist ein chronischer Phosphatverlust, der durch eine unzureichende Rückresorption von Phosphat über die proximalen Nierentubuli entsteht. Da Phosphat bei zahlreichen zellulären Stoffwechselwegen eine wichtige Schlüsselfunktion spielt, führt der Verlust zu schwerwiegenden und den Alltag stark beeinträchtigten Folgeerkrankungen. Hierzu zählen Skelettdeformationen, Arthrose, Osteomalazie, Enthesopathien, Pseudofrakturen und Spinalstenosen, die mit einer starken Steifheit sowie chronischen Knochen- und Gelenkschmerzen einhergehen. Bedingt durch die daraus resultierende verminderte Mobilität,

den stark ausgeprägten Schmerzen sowie häufig teils schweren Operationen sind die XLH-Patienten mit erheblichen Beeinträchtigungen im Alltag konfrontiert.

Bis zum heutigen Zeitpunkt steht keine zielgerichtete und wirksame Behandlungsoption für Erwachsene mit XLH zur Verfügung, die direkt in den Pathomechanismus der FGF-23-vermittelten XLH eingreift. Das **primäre Therapieziel** der XLH, eine **Normalisierung der Serumphosphat-Konzentration (LLN: 2,5 mg/dl)**, konnte unter der bisher einzigen verfügbaren Therapieoption, einer Substitutionstherapie bestehend aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D, nicht erreicht werden. Die Langzeittherapie mit Phosphat führt zudem häufig zu schwerwiegenden therapieassoziierten Nebenwirkungen wie z. B. Nephrolithiasis, Nephrokalzinosen sowie zu sekundärem oder tertiärem Hyperparathyreoidismus. Aufgrund des unzureichenden Ansprechens und der schwerwiegenden Nebenwirkungen wird die Phosphatsubstitution daher häufig im Erwachsenenalter abgebrochen. Anschließend erfolgt neben teils schweren Operationen lediglich eine rein symptomatische Therapie, um die anhaltenden Knochen- und Gelenkschmerzen, die Steifheit, die beeinträchtigte Muskelkraft und die Fatigue zu mildern.

Mit **Burosumab** (Crysvita®), einem rekombinanten, vollständig humanen, monoklonalen Antikörper (AK, IgG1), ist dagegen erstmalig eine **zielgerichtete Behandlungsoption** vorhanden, die eine **rasche** und **langanhaltende Normalisierung** des **Phosphathaushaltes** bei erwachsenen XLH-Patienten erzielt[18]. Die **Wiederherstellung der Serumphosphat-Homöostase** hat direkte Auswirkungen auf das Ausmaß der Steifheit sowie die Einschränkung der physischen Funktion und führt zu einer Linderung der stark ausgeprägten chronischen Knochen- und Gelenkschmerzen. Infolgedessen werden die Mobilität und die körperliche Aktivität der XLH-Patienten signifikant gesteigert und eine **bisher nicht erreichte Verbesserung der Symptome der XLH-Erkrankung** erzielt. Darüber hinaus belegt die Studie UX023-CL303 das ausgewogene **Risiko-Nutzen-Profil** der Burosumab-Therapie.

Aufgrund der raschen **Normalisierung des Phosphathaushaltes** und der damit verbundenen signifikanten **Verbesserung** der **Symptome der XLH-Erkrankung** (Einschränkung der Gehfähigkeit und physischen Funktion, Steifheit) sowie dem **ausgewogenen Risiko-Nutzen-Profil** liegt unter Burosumab gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Grundlage dieser Bewertung ist die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte multizentrische Studie UX023-CL203, die gemäß § 5 Abs. 6 AM-NutzenV den Evidenzgrad 1b aufweist. Insgesamt ergibt sich daher ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für den Wirkstoff Burosumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit XLH.

[18] UX023-CL303: Über einen Zeitraum von 96 Wochen konnte ein langanhaltender Effekt durch nachhaltige Verbesserung der biochemischen Werte wie z. B. des Serumphosphats gemessen werden.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4- 68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit XLH, die innerhalb eines Jahres nicht auf eine Phosphatsubstitution ansprechen	Beträchtlicher Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[19], Molenberghs 2010[20]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[21]) 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[22]) 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:

[19] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[20] 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.
[21] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[22] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, 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. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. (2016): S1-Leitlinie 147-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. Stand: 03/2016 [Zugriff: 27.09.2020]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008l_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05.pdf.
2. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. (2018): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. Journal of Bone and Mineral Research; 33(8):1383-93.
3. Ultragenyx pharmaceutical Inc. (2019): UX023-CL303: Clinical Study Report - Week 96: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
4. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C (2013): Prevalence of selected musculoskeletal conditions in Germany. Bundesgesundheitsblatt; 56(5-6):678–86.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden. [Zugriff: 07.10.2020]. URL: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
6. Hernández-Frías O, Gil-Peña H, Pérez-Roldán JM, González-Sanchez S, Ariceta G, Chocrón S, et al. (2019): Risk of cardiovascular involvement in pediatric patients with X-linked hypophosphatemia. Pediatric Nephrology; 34(6):1077-86.

7. DeLacey S, Liu Z, Broyles A, El-Azab SA, Guandique CF, James BC, et al. (2019): Hyperparathyroidism and parathyroidectomy in X-linked hypophosphatemia patients. Bone; 127:386-92.
8. European Medicines Agency (EMA) (2014): Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23 for the treatment of X-linked hypophosphataemia [Zugriff: 19.08.2020]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/11/WC500177183.pdf.
9. Ultragenyx Pharmaceutical Inc (2015): UX023-CL303 2014-005529-11 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov (NCT02526160). Stand des Eintrags: 27.12.2019. [Zugriff: 19.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02526160
10. Ultragenyx Pharmaceutical Inc (2016): UX023-CL303 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) - EU-CTR (2014-005529-11). Stand des Eintrags: 20.12.2019. [Zugriff: 19.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005529-11
11. Ultragenyx Pharmaceutical Inc (2015): 2014-005529-11 UX023-CL303 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - WHO ICTRP (NCT02526160). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 19.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02526160
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508delMutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 07.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3269/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivacaftor-D-477.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab [Zugriff: 07.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
14. Kang YE, Hong JH, Kim J, Joung KH, Kim HJ, Ku BJ, et al. (2014): A novel PHEX gene mutation in a patient with sporadic hypophosphatemic rickets. Endocrinology and Metabolism; 29(2):195-201.
15. Chalmers J, Conacher W, Gardner D, Scott P (1967): Osteomalacia–a common disease in elderly women. The Journal of bone and joint surgery British volume; 49(3):403-23.
16. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, de Beur SM, Insogna KL (2011): A Clinician's Guide to X-Linked Hypophosphatemia. Journal of for Bone and Mineral Research; 26(7):1381–8.
17. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. (2014): Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocrine connections; 3(1):R13-30.

18. Insogna KL, Rauch F, Kamenický P, Ito N, Kubota T, Nakamura A, et al. (2019): Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial. Journal of Bone and Mineral Research; 34(12):2183-91.
19. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, Briot K, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. (2019): Continued beneficial effects of burosumab in adults with X-linked hypophosphatemia: results from a 24-week treatment continuation period after a 24-week double-blind placebo-controlled period. Calcified tissue international; 105(3):271-84.
20. Theodore-Oklota C, Bonner N, Spencer H, Arbuckle R, Chen C-Y, Skrinar A (2018): Qualitative research to explore the patient experience of X-linked hypophosphatemia and evaluate the suitability of the BPI-SF and WOMAC® as clinical trial end points. Value in Health; 21(8):973-83.
21. Dobson F, Hinman RS, Roos EM, Abbott JH, Stratford P, Davis AM, et al. (2013): OARSI recommended performance-based tests to assess physical function in people diagnosed with hip or knee osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage; 21(8):1042-52.
22. American Thoracic Society (2002): American Thoracic Society (ATS) Statement: Guidelines for the six-minute walk test. . Am J Respir Crit Care Med; 166(1):111-7.
23. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD (2001): Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation; 21(2):87-93.
24. Bellamy N, Wilson C, Hendrikz J, Whitehouse SL, Patel B, Dennison S, et al. (2011): Osteoarthritis Index delivered by mobile phone (m-WOMAC) is valid, reliable, and responsive. Journal of clinical epidemiology; 64(2):182-90.
25. Salaffi F, Leardini G, Canesi B, Mannoni A, Fioravanti A, Caporali Ro, et al. (2003): Reliability and validity of the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index in Italian patients with osteoarthritis of the knee. OsteoArthritis and Cartilage 11:551-60.
26. Baron G, Tubach F, Ravaud P, Logeart I, Dougados M (2007): Validation of a short form of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index function subscale in hip and knee osteoarthritis. Arthritis and rheumatism; 57(4):633-8.
27. Bellamy N (2012): WOMAC® Osteoarthritis Index User Guide X.
28. Ehrich EW, Davies GM, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC, Bellamy N (2000): Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. The Journal of rheumatology; 27(11):2635-41.
29. Ultragenyx pharmaceutical Inc. (2018): Patient-Reported Outcome Measures Clinical Outcome Assessment Dossier, v12.0.
30. Ultragenyx pharmaceutical Inc. (2016): Summary Interim Report: UX023-CL001: Online Questionnaire to Characterize the Burden of Illness in Adults and Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH).
31. Keller S, Bann CM, Dodd SL, Schein J, Mendoza TR, Cleeland CS (2004): Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. The Clinical journal of pain; 20(5):309-18.
32. Ferizović N, Marshall J, Williams AE, Mughal MZ, Shaw N, Mak C, et al. (2020): Exploring the Burden of X-Linked Hypophosphataemia: An Opportunistic Qualitative Study of Patient Statements Generated During a Technology Appraisal. Advances in Therapy; 37(2):770-84.

33. De Lorenzo F, Hargreaves J, Kakkar V (1998): Phosphate diabetes in patients with chronic fatigue syndrome. Postgraduate medical journal; 74(870):229-32.
34. Murphy SL, Lyden AK, Smith DM, Dong Q, Koliba JF (2010): The effect of a tailored activity pacing intervention on pain and fatigue for adults with osteoarthritis. Am J Occup Ther; 64(6):869-76.
35. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. (1999): The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer; 85(5):1186-96.
36. Aynehchi BB, Obourn C, Sundaram K, Bentsianov BL, Rosenfeld RM (2013): Validation of the Modified Brief Fatigue Inventory in head and neck cancer patients. Otolaryngol Head Neck Surg; 148(1):69-74.
37. Wolfe F (2004): Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 patients. J Rheumatol; 31(10):1896-902.
38. Mease PJ, Spaeth M, Clauw DJ, Arnold LM, Bradley LA, Russell IJ, et al. (2011): Estimation of minimum clinically important difference for pain in fibromyalgia. Arthritis care & research; 63(6):821-6.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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: Burosumab. [Zugriff: 07.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3331/2019-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab_D-492.pdf.
40. Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG (2013): Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. Cardiopulmonary physical therapy journal; 24(3):21-9.
41. Bohannon RW, Crouch R (2016): Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. Journal of evaluation in clinical practice; 23(2):377-81.
42. Billeter R, Hoppeler H (2003): Muscular basis of strength. In: Strength and power in sport. 50-72.
43. Edman KP (2003): Contractile performance of skeletal muscle fibres. In: Strength and power in sport. 114-33.
44. Angst F, Aeschlimann A, Michel BA, Stucki G (2002): Minimal clinically important rehabilitation effects in patients with osteoarthritis of the lower extremities. The Journal of rheumatology; 29(1):131-8.
45. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. (2008): Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. The journal of pain; 9(2):105-21.
46. Ultragenyx Pharmaceutical Inc (2015): EUCTR2014-005529-11-IE - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) (EUCTR2014-005529-11-IE) - WHO ICTRP (EUCTR2014-005529-11-IE). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 19.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005529-11-IE
47. Ultragenyx Pharmaceutical Inc (2015): EUCTR2014-005529-11-FR - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) - WHO ICTRP

(EUCTR2014-005529-11-FR). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 19.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005529-11-FR

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[23] 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

Tabelle 4- 69: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.10.2020	
Zeitsegment	1974 to 2020 October 05	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	krn23.mp.	49
2	exp krn23/	170
3	krn 23.mp.	17
4	exp krn 23/	170
5	burosumab.mp.	182
6	exp burosumab/	170
7	anti-FGF 23.mp.	13
8	anti-FGF23.mp.	113
9	crysvita.mp.	17
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	254
11	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1837617
12	10 and 11	59

Die Suche in EMBASE ergibt 59 Einträge. Keiner dieser Einträge erfüllt die Einschlusskriterien, die in Tabelle 4- 6 aufgeführt sind.

Tabelle 4- 70 Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.10.2020	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 4 2020, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to October 01, 2020 Ovid MEDLINE(R) Daily Update October 02, 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[24]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	krn23.mp.	16
2	krn 23.mp.	1
3	burosumab.mp.	56
4	anti-FGF23.mp.	47
5	anti-FGF 23.mp.	8
6	crysvita.mp.	5
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	101
8	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	917585
9	7 and 8	8

Die Suche in MEDLINE ergibt insgesamt 8 Einträge. Ein Eintrag erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4- 6 [2]. Dabei handelt es sich um die im Dossier dargestellte randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde multizentrische Phase III-Studie UX023-CL303.

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4- 71 Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte kontrollierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	06.10.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	krn23	21
2	krn 23	7
3	burosumab	37
4	anti-FGF23	26
5	anti-FGF 23	2
6	crysvita	0
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	57

Die Suche in Cochrane ergibt insgesamt 57 Einträge. Hiervon sind 54 Einträge unter Trials eingeordnet. Unter den 54 Einträgen konnte eine relevante Studie identifiziert werden, die in der Suchoberfläche EMBASE und MEDLINE gefunden wurde [2]. Dabei handelt es sich um die im Dossier dargestellte randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde multizentrische Phase III-Studie UX023-CL303.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es werden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es werden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt. Es werden keine weiteren Untersuchungen im vorliegenden Dossier durchgeführt.

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

Tabelle 4- 72 Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH in clinicaltrials.gov

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	06.10.2020
Suchstrategie	[OTHER TERMS] KRN23 OR KRN 23 OR burosumab OR anti-FGF 23 OR anti-FGF23 OR crysvita
Treffer	26

Die Suche in clinicaltrials.gov ergibt insgesamt 26 Einträge. Lediglich ein Eintrag entspricht den Einschlusskriterien in Tabelle 4- 6 [9]. Dabei handelt es sich um die im Dossier dargestellte randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde multizentrische Phase III-Studie UX023-CL303.

Tabelle 4- 73 Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH in EU Clinical Trial Register (EU-CTR)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home
Datum der Suche	06.10.2020
Suchstrategie	KRN23 OR "KRN 23" OR burosumab OR "anti-FGF 23" OR anti-FGF23 OR crysvita
Treffer	7

Die Suche in EU-CTR ergibt insgesamt 7 Einträge. Lediglich ein Eintrag entspricht den Einschlusskriterien in Tabelle 4- 6 [10]. Dabei handelt es sich um die im Dossier dargestellte randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde multizentrische Phase III-Studie UX023-CL303, die zuvor auch bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert wurde.

Tabelle 4- 74 Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Burosumab zur Behandlung der XLH in WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.10.2020
Suchstrategie	KRN23 OR KRN 23 OR burosumab OR anti-FGF 23 OR anti-FGF23 OR crysvita
Treffer	32

Die Suche im Studienregister *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx) der WHO ergibt 32 Einträge. 3 Einträge entsprechen den Einschlusskriterien in Tabelle 4- 6 [11, 46, 47]. Dabei handelt es sich jedoch um Mehrfacheinträge der Studie UX023-CL303, die bereits zuvor bei clinicaltrials.gov und in EU-CTR identifiziert wurde und im Dossier dargestellt wird.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet von Burosumab vor.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt. Es wurden keine weiteren Untersuchungen in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet von Burosumab durchgeführt.

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

Die Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4- 7 aufgeführt.

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es werden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es werden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt. Es werden keine weiteren Untersuchungen im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4- 75 Zusammenfassende Darstellung der aus- und eingeschlossenen Studien

Studienregister	Einträge	Ausgeschlossen	Eingeschlossen
clinicaltrials.gov	26	25	1
EU-CTR	7	6	1
ICTRP	32	29	3
EMA clincal data	0	0	0
PharmNet.Bund	0	0	0
Gesamt	65	60	5[a]

[a]: Hierbei handelt es sich jeweils um die Studie UX023-CL303, die in den verschiedenen Registern aufgeführt ist und bei WHO ICTRP insgesamt 3 Mal aufgeführt ist.

Tabelle 4- 76 Ausgeschlossene Studien_ClinicalTrials.gov

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
1	A Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - ClinicalTrials.gov	NCT04308096	A5
2	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of KRN23, an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome (ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets - ClinicalTrials.gov	NCT04320316	A1
3	Examining the Effect of Burosumab on Muscle Function Using MR Spectroscopy - ClinicalTrials.gov	NCT04146935	A1
4	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients From Birth to Less Than 1 Year of Age With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov	NCT04188964	A1
5	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab in a Single Patient With Cutaneous Skeletal Hypophosphatemia Syndrome (CSHS) - ClinicalTrials.gov	NCT03993821	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
6	A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody, Burosumab (KRN23) in Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov	NCT03920072	A5
7	12-months of Treatment With Burosumab in Children and Adolescents With X-linked Hypophosphatemia: a Prospective Longitudinal Cohort Study - ClinicalTrials.gov	NCT04419363	A1
8	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab (KRN23), an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome(ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets - ClinicalTrials.gov	NCT03581591	A1
9	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia - ClinicalTrials.gov	NCT03233126	A1
10	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients With X Linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov	NCT02915705	A1
11	An Open-Label, Phase 2 Study to Assess the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of KRN23 in Children From 1 to 4 Years Old With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov	NCT02750618	A1
12	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome - ClinicalTrials.gov	NCT02722798	A1
13	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov	NCT02537431	A5
14	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov	NCT02526160	E
15	A Phase 2b, Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov	NCT02312687	A5
16	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-Associated Osteomalacia - ClinicalTrials.gov	NCT02304367	A5
17	A Randomized, Open-Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the Anti-FGF23 Antibody, KRN23, in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemia (XLH) - ClinicalTrials.gov	NCT02163577	A1
18	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Sequential Dose-escalation, Single-dose Study to Assess the Safety and Tolerability of KRN23 in Subjects With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia. - ClinicalTrials.gov	NCT02181764	A5
19	An Open-Label, Long-Term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia - ClinicalTrials.gov	NCT01571596	A5
20	A Phase I/II, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation Study of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia - ClinicalTrials.gov	NCT01340482	A5
21	Expanded Access to Burosumab	NCT03775187	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
22	Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoblasts From Patients Requiring Craniosynostosis Surgery for Idiopathic Reason or Due to Hypophosphatemic Rickets (HR) - ClinicalTrials.gov	NCT04159675	A1
23	A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia - ClinicalTrials.gov	NCT00830674	A5
24	Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoclasts From Patients With Hypophosphatemic Rickets (HR) - ClinicalTrials.gov	NCT04184661	A1
25	X-linked Hypophosphatemia Disease Monitoring Program (XLH-DMP) - ClinicalTrials.gov	NCT03651505	A5
26	A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Dose-finding Study of KHK7580 for Secondary Hyperparathyroidism Patients Receiving Hemodialysis - ClinicalTrials.gov	NCT02216656	A2

Tabelle 4- 77 Ausgeschlossene Studien EU-CTR

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
27	Hypophosphatemia (XLH) - EU-CTR	2018-000202-37	A5
28	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients from Birth to Less than 1 Year of Age with X-linked Hypophosphatemia (XLH) - EU-CTR	2019-000469-19	A1
29	A Randomized, open Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH) - EU-CTR	2014-000406-35	A1
30	An Open-Label, Phase 2 Study to Assess the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of KRN23 in Children from 1 to 4 Years Old with X-linked Hypophosphatemia (XLH) - EU-CTR	2018-001983-49	A1
31	X-linked Hypophosphatemia (XLH) - EU-CTR	2016-000600-29	A1
32	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) - EU-CTR	2014-005529-11	E
33	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH) - EU-CTR	2015-001775-41	A5

Tabelle 4- 78 Ausgeschlossene Studien ICTRP

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
34	A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single-dose, Dose-escalation Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia	NCT00830674	A5
35	A Phase I/II, Open-Label, Repeat-Dose, Dose-Escalation Study of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia	NCT01340482	A5
36	An Open-Label, Long-Term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia	NCT01571596	A5
37	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23	EUCTR2016-000600-29-DK	A1
38	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Sequential Dose-escalation, Single-dose Study to Assess the Safety and Tolerability of KRN23 in Subjects With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia.	NCT02181764	A5
39	A Phase 1 study of KRN23 in Subjects with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	JPRN-JapicCTI-142601	A1
40	A Phase 2b, Open-Label, Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of KRN23 in Adult Subjects With X-Linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02312687	A5
41	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia or Epidermal Nevus Syndrome	NCT02722798	A1
42	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	EUCTR2014-005529-11-FR	E
43	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	EUCTR2014-005529-11-IE	E
44	A Randomized, open Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	EUCTR2014-000406-35-FR	A1
45	A Phase 3 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	JPRN-JapicCTI-173614	A5
46	A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody, Burosumab (KRN23) in Adult Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	EUCTR2018-000202-37-FR	A5
47	A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody, Burosumab (KRN23) in Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT03920072	A5
48	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients from Birth to Less than 1 Year of Age with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	EUCTR2019-000469-19-DE	A1
49	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With Open-Label Extension to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02526160	E
50	An Open-Label, Single-Arm, Phase 3 Study to Evaluate the Effects of KRN23 on Osteomalacia in Adults With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02537431	A5

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
51	Examining the Effect of Burosumab on Muscle Function Using MR Spectroscopy	NCT04146935	A1
52	Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoclasts From Patients With Hypophosphatemic Rickets (HR)	NCT04184661	A1
53	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab (KRN23), an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome (ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets	NCT03581591	A1
54	Effect of Burosumab and 1-25 (OH) Vitamin D on Human Osteoblasts From Patients Requiring Craniosynostosis Surgery for Idiopathic Reason or Due to Hypophosphatemic Rickets (HR)	NCT04159675	A1
55	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of Burosumab in a Single Patient With Cutaneous Skeletal Hypophosphatemia Syndrome (CSHS)	NCT03993821	A5
56	A Phase 2 Open-Label Trial to Assess the Efficacy and Safety of KRN23, an Antibody to FGF23, in Subjects With Tumor-Induced Osteomalacia (TIO) or Epidermal Nevus Syndrome (ENS)-Associated Osteomalacia	NCT02304367	A5
57	A Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients With X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	NCT04308096	A5
58	An Open-Label, Phase 2 Study to Assess the Safety, Pharmacodynamics, and Efficacy of KRN23 in Children From 1 to 4 Years Old With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT02750618	A1
59	Phase 3 Long-term Extension Study of KRN23 in Patients with X-linked Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia	JPRN-JapicCTI-205284	A5
60	A Phase 3b Open-label Study of the Anti-FGF23 Antibody	EUCTR2018-000202-37-GB	A5
61	An Open Label Trial to Assess the Safety and Efficacy of KRN23, an Investigational Antibody to FGF23, in a Single Pediatric Patient With Epidermal Nevus Syndrome (ENS) and Associated Hypophosphatemic Rickets	NCT04320316	A1
62	Expanded Access to Burosumab	NCT03775187	A5
63	12-months of Treatment With Burosumab in Children and Adolescents With X-linked Hypophosphatemia: a Prospective Longitudinal Cohort Study	NCT04419363	A1
64	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Non-randomized Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients From Birth to Less Than 1 Year of Age With X-linked Hypophosphatemia (XLH)	NCT04188964	A1
65	A Randomized, open Label, Dose Finding, Phase 2 Study to Assess the Pharmacodynamics and Safety of the anti-FGF23 antibody, KRN23, in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (XLH)	EUCTR2014-000406-35-GB	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es werden keine weiteren nicht randomisierten vergleichenden Studien im vorliegenden Dossier dargestellt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt. Es werden keine weiteren Untersuchungen im vorliegenden Dossier dargestellt.

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- 79 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- 79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4- 79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie UX023-CL303

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten doppelblinden multizentrischen Studie der Phase III war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Burosumab bei erwachsenen XLH-Patienten (18-65 Jahre) im Vergleich zu einer Placebo-Kontrolle. Hierbei sollte spezifisch das Ausmaß des Zusatznutzens von Burosumab gegenüber Placebo anhand von patientenrelevanten Endpunkten evaluiert werden. Die Hypothese war, dass die Behandlung mit 1 mg/kg Körpergewicht (KG) Burosumab effektiver als Placebo hinsichtlich des Erreichens einer *Serumphosphat-Konzentration* (mg/dl) in der Mitte des Dosisintervalls oberhalb der unteren Grenze des Normbereichs von 2,5 mg/dl ist, gemittelt über die Dosiszyklen zwischen Baseline und Woche 24.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie der Phase III mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und einem 4-wöchigen Applikationsintervall von Burosumab bzw. Placebo. Die Studie beinhaltet 2 Screeningvisiten sowie eine Baseline-Visite mit einer anschließenden 24-wöchigen Placebo-kontrollierten doppelblinden Behandlungsphase. An diese doppelblinde Behandlungsphase schloss sich eine 24-wöchige offene Behandlungsphase (Behandlungsfortsetzungsphase) an, in der die Studienteilnehmer aus der Placebo-Gruppe in die Burosumab-Gruppe wechselten, so dass alle Studienteilnehmer ab diesem Zeitpunkt Burosumab erhielten. Die ursprüngliche Behandlungszuteilung wurde dem Patienten oder dem Prüfarzt nicht offenbart. Anschließend fand eine 48-wöchige Extensionsphase I statt, um die Effizienz und Sicherheit der Langzeitbehandlung zu evaluieren. Zusätzlich hatten die Studienteilnehmer der USA die Gelegenheit, an einer weiteren Extensionsphase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Extensionsphase II) für bis zu 53 Wochen teilzunehmen. <u>Behandlungsphase Burosumab Woche 0-24:</u> Die Initialdosis von Burosumab betrug 1,0 mg/kg Körpergewicht s.c. alle vier Wochen. <u>Behandlungsphase Placebo Woche 0-24:</u> Placebo wurde ebenfalls wie Burosumab s.c. alle vier Wochen verabreicht. <u>Behandlungsfortsetzungsphase Woche 25-48:</u> Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab s.c. alle vier Wochen. <u>Extensionsphase I Woche 49 -96:</u> Alle Studienteilnehmer erhielten Burosumab s.c. alle vier Wochen. <u>Extensionsphase II Woche 97-149:</u> Alle Studienteilnehmer (USA) erhielten Burosumab s.c. alle vier Wochen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen (Burosumab und Placebo) und wurde anhand des *Interactive Web Response System* (IWRS) durchgeführt. Ursprünglich sollte die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 anhand der Frage 3 *Brief Pain Inventory* (*BPI) Schlimmster Schmerz* des patientenberichteten Fragebogens *BPI* und der Region erfolgen. Hierfür wurde der Schmerz anhand eines Patiententagebuchs 7 Tage vor der Baseline-Visite sowie am Tag der Visite mit einer verkürzten Form des Fragebogens *BPI* bestimmt. Die verkürzte Form des Fragebogens enthielt die Fragen 3-6 der ursprünglichen Version. Da Frage 1 (Vorhandensein von Schmerzen, die sich von Alltagsschmerzen unterscheiden) und Frage 2 (Lokalisation der Schmerzen) nicht mit aufgeführt wurden, erfolgte eine neue Nummerierung der einzelnen Items, so dass Frage 3 (*BPI Schlimmster Schmerz*) als Frage 1 klassifiziert wurde und Frage 5 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) als Frage 3. Das für die Stratifizierung verwendete *Interactive web response system* (IWRS)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		war jedoch nicht daran angepasst, so dass für die Stratifizierung nicht Frage 1 (*BPI Schlimmster Schmerz*) sondern Frage 3 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) verwendet wurde (Anhang 4-E 8b). Da die Studienteilnehmerrekrutierung bereits stattfand, als der Fehler im IWRS entdeckt wurde, wurde beschlossen, mit der Stratifizierung fortzufahren. Dies wurde als Protokollabweichung im Electronic Data Capture System (EDC) dokumentiert. 72,4 % und 27,6 % der Studienteilnehmer wurden anhand der Stratifizierung in die Kategorien *BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 bzw. *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0 eingeteilt. Bezogen auf den ursprünglich geplanten Stratifizierungsfaktor entsprachen 32,8 % bzw. 67,2 % der Studienteilnehmer den Kategorien *BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0. Bei 60 % der Studienteilnehmer entsprach der durchschnittliche Schmerz (*BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0) dem schlimmsten Schmerz (*BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0). Der Pearson Korrelationskoeffizient r zwischen den Gruppen betrug 0,82256 ($p < 0,001$) und stützt die Annahme, dass der Einfluss der fehlerhaften Stratifizierung minimal ist. Des Weiteren erfolgten Sensitivitätsanalysen des primären und der drei sekundären Wirksamkeitsendpunkte um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, die ebenfalls bestätigten, dass der Fehler in der Stratifizierung zu keiner Verzerrung der Ergebnisse führte. <u>Amendment 1 datiert auf den 21.06.2015:</u> <u>Studiendesign:</u> • Die 24-wöchige offene Behandlungsfortsetzungsphase wurde um eine 48-wöchige Extensionsphase erweitert. Dementsprechend wurde der Titel modifiziert. <u>Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien:</u> • Das Einschlusskriterium #5 wurde abgeändert: Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) sollte bei ≥ 60 ml/min liegen (*Chronic kidney disease epidemiology collaboration* (CDK-EPI)); bei einem

		eGFR von 45 bis < 60 mL/min am Tag der Screeningvisite 2 sollte eine Bestätigung vorliegen, dass die Niereninsuffizienz nicht durch eine Nephrokalzinose verursacht wurde. • Das Einschlusskriterium #10 wurde erweitert. Studienteilnehmer die sich nicht einer vollständigen Hysterektomie unterzogen haben, müssen 2 effektive Verhütungsmethoden anwenden. • Das Ausschlusskriterium #8 wurde dahingehend modifiziert, dass nicht nur XLH-Patienten die oral verabreichte Biphosphonate sondern jegliche Biphosphonate innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screeningvisite 1 erhielten, von der Studie ausgeschlossen wurden. Des Weiteren wurden Ausschlusskriterien ergänzt, um XLH-Patienten, die Denosumab in den letzten 6 Monaten vor Studienvisite 1 oder Teriparatid in den letzten 2 Monaten vor Studienviste 1 einnahmen, von der Studie ausgeschlossen wurden. Diese Medikamente wurden auch auf die Liste der untersagten Medikamente während der Studie gesetzt. • Das Ausschlusskriterium #19 wurde modifiziert, so dass Erwachsene mit einer Vorgeschichte von immer wieder auftretenden XLH-bedingten Zahnabszessen an der Studie teilnehmen können. <u>Änderung der Erhebungszeitpunkte:</u> • Der Zeitpunkte der iFGF23-Messung, der Mutationsanalyse des *PHEX*-Gens sowie der Durchführung von Schwangerschaftstests wurde modifiziert bzw. spezifiziert. Der Mutationsstatus des *PHEX*-Gens wird nur einmal erhoben (entweder zu Studienvisite 2 oder zur Baseline-Visite). • Pharmakokinetische (PK) Messungen: Zusätzliche PK-Messungen werden in Woche 34, 36, 46 und 70 durchgeführt. Radiographische Messungen erfolgen zur Baseline-Visite. Die Serumkonzentration von $1,25(OH)_2D$ wird zusätzlich in Woche 24 analysiert. • In der Fußnote 12 wurde angemerkt, dass der komplette WOMAC-Fragebogen erhoben wird.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung: • Es wurde spezifiziert, dass die subkutane Verabreichung der Prüfsubstanz entweder in den Bauch, die Oberarme oder die Oberschenkel erfolgen kann. Verblindung: • Es wurde verdeutlicht, dass es sich um eine doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie handelt. Die Aufhebung der Verblindung aufgrund erhöhter Serumphosphat-Konzentrationen bezieht sich ausschließlich auf die doppelblinde Phase der Studie. Ein weiterer Abschnitt wurde hinzugefügt, der spezifiziert, dass die Verblindung des Prüfarztes bis Woche 48 aufrechterhalten wird. Endpunkte: • Das Vorhandensein von Enthesopathien wurde als weiterer Wirksamkeitsendpunkt mit aufgenommen. Das Ausmaß der Enthesopathien wird anhand von Röntgenaufnahmen zu Baseline sowie zu Woche 24, 48 und 96 bestimmt. • Es wurde spezifiziert, dass 2 Fragen des BPI-Fragebogens (Gebrauch von Schmerzmitteln und Schmerzlinderung durch Schmerzmittel) nicht erhoben werden, da diese separat mit einem Patiententagebuch analysiert werden. Generelle Durchführung: • Es wurde hinzugefügt, dass bei einer unklaren Mutationsanalyse oder falls keine Mutation des *PHEX*-Gens vorliegt, weitere Mutationsanalysen von Genen erfolgen dürfen, die mit XLH assoziiert sind. Dies beinhaltet folgende Gene: *FGF23, Dentin Matrix Acidic Phosphoprotein* 1 (*DMP1)*, *Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1* (*ENNP1), Chloride Voltage-Gated Channel 5* (CLCN5), und *Solute Carrier Family 34 Member 3* (*SLC34A3)*. Sicherheitsanalysen • Die Auswertung der Echokardiogramme erfolgt nicht im Studienzentrum, sondern zentral durch verblindete Personen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Elektrokardiogramme werden als generelle Sicherheitsanalysen bei ektopischen Mineralisierungen durchgeführt. • Der Blutdruck wird 2 Mal bei Studienvisite gemessen. • Das Enzym Lipase wird bei allen Studienteilnehmern gemessen. Falls die Serumkonzentration der Amylase ≥ 1,5 x oberhalb der oberen Grenze des Normbereichs liegt, erfolgt eine reflexive Testung. • Die Beschreibung der FGF23-Messung wurde entfernt. <u>Statistische Methoden:</u> • Ein finale Analyse ist für Woche 96, dem Ende der Extensionsphase I, geplant. • Abschnitt 7.6.4.2 wurde dahingehend präzisiert, dass der wichtigste sekundäre Endpunkt sich aus den Mittelwerten des Patiententagebuches (tägliche Messung) sowie dem Messwert zur Studienvisite zusammensetzt. • In Abschnitt 7.6.4.3 wurde verdeutlicht, dass die Endpunkte *BPI Schmerzintensität* und *BPI Schmerzinterferenz* separat evaluiert werden. Der Endpunkt für BFI dagegen basiert auf der Frage 3 des BFI-Fragebogens. Die *BFI Schlimmste Fatigue* und die *BFI Globale Fatigue* berechnen sich aus dem Mittelwert der 9 Items des BFI-Fragebogens. <u>Ethik:</u> • Abschnitt 8.1.2 wurde aktualisiert und hinzugefügt, dass sowohl der Sponsor als auch der Prüfer alle Anstrengungen unternehmen, um sicherzustellen, dass die Studie vollständig nach den Prinzipien und den geltenden FDA-Vorschriften, den ICH-GCP-Richtlinien und lokalen ethischen und regulatorischen Anforderungen durchgeführt wird. <u>Aufbewahrung der Studienunterlagen:</u> • Alle Studienunterlagen werden für mindestens 25 Jahre nach Studienende aufgehoben.

		Kontaktinformationen: • Die Informationen zum medizinischen Monitor wurden in Abschnitt 8.5.4.7 aktualisiert. Amendment 2 datiert auf den 08.09.2016: Erhebungszeitpunkte: • Die Fußnote der Übersichtstabelle zu den Erhebungszeitpunkten wurde aktualisiert. Ein doppelter Eintrag zu Studienvisite 34 wurde entfernt. Die Studienvisiten wurden neu nummeriert und eine nicht beabsichtigte Messung des Burosumab-AK zu Woche 70 entfernt. Ziele der Studie: • Die pharmakokinetischen Ziele der Studie wurden spezifiziert: die Pharmakokinetik von Burosumab wird während des Dossierungszyklus von der ersten Verabreichung bis zum Erreichen eines Steady-State-Levels analysiert. Genetische Untersuchungen: • Ein weiteres Gen (*Family with sequence similarity 20* (*FAM20C*)) wurde in die Liste der Gene, bei denen Mutationsanalysen durchgeführt werden sollen, mitaufgenommen. Dies bezieht sich auf den Fall, dass keine *PHEX*-Mutation festgestellt werden kann oder die Mutationsanalyse nicht eindeutig ist. 6MWT: • Abschnitt 7.5.4 wurde aktualisiert: der 6MWT wird zusätzlich zu Woche 72 bzw. zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt, falls ein Studienteilnehmer die Studie vor oder zu Woche 72 abbricht. Timed Up and Go-Test (TUG): • Abschnitt 7.5.5 wurde aktualisiert, um darauf hinzuweisen, dass der TUG-Test bei einem vorzeitigen Abbruch der Studie zwischen Woche 24 und Woche 72 zusätzlich bei der letzten Studienvisite durchgeführt wird. Konzentrationsmessung der Prüfsubstanz: • Die Beschreibung der Konzentrationsmessung war ursprünglich in der Überschrift zum Abschnitt Enthesopathien enthalten und wurde nun im Abschnitt 7.5.7 eingefügt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vitalparameter: • Die Blutdruckmessung wurde spezifiziert. Diese erfolgt zu Studienvisite 2 Mal in einem Abstand von 15 min. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • Abschnitt 7.6.4.3: Es wurde hinzugefügt, dass statistische Analysemethoden für zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte einschließlich der Adjustierung für multiples Testen im SAP beschrieben werden. Wirksamkeitsendpunkte: • Die Beschreibung des Endpunkts *Heilen von Pseudofrakturen* wurde abgeändert in: „*Heilung von bereits existierenden Pseudofrakturen und/oder Looser-Umbauzonen*, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen zu Baseline und anschließenden Röntgenaufnahmen. Amendment 3 datiert auf den 31.03.2017: Ziele der Studie: • Neben dem primären Wirksamkeitsendpunkt, der sich auf Skelettschmerzen bezieht, wurden als weitere primäre Wirksamkeitsendpunkte der Effekt von Burosumab im Vergleich zu Placebo auf die Steifheit und physische Funktion definiert. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • Es wurden zwei weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte mit aufgenommen: Dies beinhaltet die Änderung von Baseline zu Woche 24 der Endpunkte *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion*. Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • Abschnitt 7.6.4.3 wurde aktualisiert: Es werden weitere sekundäre Wirksamkeitspunkte mit aufgenommen. Dies beinhaltet die Änderung des Endpunkts *BPI Schlimmster Schmerz* und *WOMAC Physische Funktion* von Baseline zu Post-Baseline-Visiten. Zusätzlich wurde klargestellt, dass sowohl die Änderung als auch die prozentuale Änderung der *Serumphosphat-*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Konzentration zwischen Baseline und Post-Baseline-Visiten analysiert wird. <u>Wirksamkeitsendpunkte:</u> • Der Abschnitt 7.6.4.4 wurde aktualisiert: Der *Endpunkt Heilen von Frakturen und Looser-Umbauzonen* beinhaltet die Anzahl an aktiven Pseudofrakturen und/oder Frakturen zu Baseline sowie die Anzahl und den Prozentanteil an geheilten, teilweise geheilten, unveränderten oder sich verschlechternden (Pseudo-)Frakturen zu Post-Baseline-Visiten. Zusätzlich wird die Anzahl an Studienteilnehmern mit Veränderungen in der Anzahl an geheilten, teilweise geheilten, unveränderten oder sich verschlimmernden (Pseudo-)Frakturen, im Vergleich Baseline zu Post-Baseline, mit aufgenommen. <u>Randomisierte Stratifizierung:</u> • Die Randomisierung wird anhand der Schmerzintensität und der Region stratifiziert. <u>Schwangerschaftstests und Verhütung:</u> • Die Liste der hocheffektiven Verhütungsmethoden wurde aktualisiert. <u>Studiendesign und Dauer:</u> • Eine weitere Extensionsphase (Extensionsphase II) wurde in das Studienprotokoll mit aufgenommen, an der aber ausschließlich Studienteilnehmer aus den USA teilnehmen können. Diese ist über einen Zeitraum von bis zu 53 Wochen geplant und variiert je nach Studienteilnehmer. • Folgetelefonanrufe, um die Sicherheit zu analysieren, werden bis einschließlich 8 Wochen nach dem Beenden der Studie bzw. der finalen Studienvisite durchgeführt. Dies betrifft Studienteilnehmer, die Burosumab anschließend nicht kommerziell außerhalb der Studie erhalten oder die Studie vorzeitig abbrechen. Die maximale Studiendauer wurde auf 157 Wochen verlängert. Für Studienteilnehmer außerhalb den USA endet die Studie jedoch nach 96 Wochen, gefolgt von Telefonanrufen für 8 Wochen, um die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheit zu analysieren. Das Ende der Studie wird definiert als der Tag, an dem die letzte Untersuchung (einschließlich telefonischer Kontakt) für den letzten Studienteilnehmer der Studie durchgeführt wurde. <u>Anwendung der Prüfsubstanz:</u> • Abschnitt 7.4.1 und 7.4.6 wurden aktualisiert: Studienteilnehmer in den USA können nach ausreichendem Training durch das Studienpersonal die Prüfsubstanz eigenständig subkutan injizieren. Des Weiteren kann die Prüfsubstanz auch von geschultem Pflegepersonal zu Hause verabreicht werden. Zusätzliche Anweisungen bzgl. des Zeitpunkts des Trainings sowie die Umsetzung wurden ebenfalls hinzugefügt. <u>Prüfer:</u> • Dr. Karl Insogna wurde als leitender Prüfer auf die Titelseite mit aufgenommen. <u>Amendment 4 datiert auf den 29.09.2017:</u> Die Änderungen sind nicht relevant, da diese nur die offene nicht-randomisierte Phase der Studie betreffen. <u>Amendment 5 datiert auf den 26.01.2018:</u> Die Änderungen sind nicht relevant, da diese nur die offene nicht-randomisierte Phase der Studie betreffen. <u>Amendment 1 des CSRW48 datiert auf den 05.06.2018</u> Die Änderungen sind nicht relevant, da diese nur die offene nicht-randomisierte Phase der Studie betreffen.
4	Probanden / Patienten	Anhand der statistischen Analysen war eine Studienpopulation von ca. 120 Probanden für die Rekrutierung geplant. Zunächst wurden 163 Erwachsene mit XLH gescreent und von diesen 134, anhand der Ein- und Ausschlusskriterien, in die Studie UX023-CL303 eingeschlossen. Alle 134 Studienteilnehmer erhielten während der doppelblinden Placebo-kontrollierten Behandlungsphase von 24 Wochen mindestens eine Dosis von Burosumab oder Placebo und wurden sowohl in die Primär- als auch die Sicherheits- und Pharmakokinetischen Analysen mit einbezogen. Zusätzlich wurde der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitraum der Screeningphase auf > 31 Tage abgeändert.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Erwachsene, die in die Studie mit aufgenommen wurden, mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen: • Männer und Frauen im Alter von 18-65 Jahren • Krankheitsbefund von XLH anhand der klassischen Kriterien wie z. B. Kleinwuchs und Knochendeformationen und mindestens einem weiteren klinischen oder biochemischen XLH-spezifischen Merkmal o *PHEX*-Mutation oder direktes Familienmitglied mit entsprechender X-chromosomaler Vererbung o Serumkonzentration des intakten Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF23) > 30 pg/ml (analysiert mit dem Kainos-Assay) • Biochemische Befunde bei der zweiten Screeningvisite, die ebenfalls mit XLH assoziiert sind o *Serumphosphat-Konzentration* < 2,5 mg/dl o TmP/GFR < 2,5 mg/dl (Quotient der maximalen tubulären Rückresorption von Phosphat (TmP) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR)) • Skelettschmerzen, die auf die XLH-Erkrankung und Osteomalazie zurückzuführen sind (*BPI Schlimmster Schmerz* ≥ 4 bei der ersten Studienvisite) • Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate eGFR ≥ 60 ml/min (*Chronic kidney disease epidemiology collaboration* (CDK-EPI)) oder eGFR von 45 < 60 ml/min bei der zweiten Studienvisite und Bestätigung, dass die Niereninsuffizienz nicht durch eine Nephrokalzinose bedingt ist • Bei Einnahme von Schmerzmitteln (narkotische Analgetika, Opioide) zur Behandlung von chronischen Schmerzen, muss für mindestens

		21 Tage vor Screeningvisite 1 eine gleichbleibende Dosierung eingehalten werden. Diese Dosis darf auch während der Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie nicht geändert werden. Zudem soll eine Dosis von 60 mg/Tag an Morphin (oder einem Äquivalent) nicht überschritten werden. • Schriftliche Einwilligung nach Erläuterung der Studie • Zugang zu früheren medizinischen Aufzeichnungen für die Erfassung von biochemischen- und röntgenologischen Daten und dem Krankheitsverlauf • Frauen im gebärfähigen Alter müssen während des Screenings einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen und bereit sein, auch während der Studie regelmäßig Schwangerschaftstests durchführen zu lassen • Frauen, die als nicht gebärfähig klassifiziert sind, müssen sich bereits mindestens 2 Jahre vor Studienbeginn in der Menopause befunden haben oder sich mindestens 1 Jahr vor dem Screening einer Eileiterunterbindung oder einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie unterzogen haben • Studienteilnehmer im gebärfähigen Alter oder diejenigen, die Partner im gebärfähigen Alter haben, die sich nicht einer vollständigen Hysterektomie oder bilateralen Salpingo-Oophorektomie unterzogen haben und sexuell aktiv sind, müssen bereit sein, zwei effektive Verhütungsmethoden (orale hormonelle Kontrazeptiva, hormonelle Verhütungspflaster, Vaginalring, Intrauterinpessar, physikalische Doppel-Barrieremethoden, chirurgische Hysterektomie, Vasektomie, Tubenligatur oder Abstinenz) nach Unterschreibung der Einwilligungserklärung über die gesamte Dauer der Studie sowie einschließlich 12 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation anzuwenden • Der Patient muss nach Ansicht des Prüfarztes bereit und in der Lage sein, alle Aspekte der Studie und den

		Studienvisiten-Plan einzuhalten und den Anweisungen Folge zu leisten • Studienteilnehmer, die in die Studie mit aufgenommen werden, müssen mindestens 4 von 7 Tagen des Patiententagebuchs vor Baseline-Visite abgeschlossen haben **Ausschlusskriterien:** Erwachsene, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, durften nicht an der Studie teilnehmen: • Verwendung von Vitamin D-Metaboliten (Calcitriol, Doxercalciferol oder Paricalcitol) innerhalb der letzten 14 Tage vor Screeningvisite 2 • Verwendung von oralem Phosphat innerhalb der letzten 14 Tage vor Screeningvisite 2 • Verwendung von Aluminiumhydroxid-Antazida, Acetazolamid und Thiaziden innerhalb der letzten 7 Tage vor Screeningvisite 2 • Langfristige Einnahme von systemischen Kortikosteroiden (> 10 Tage innerhalb der letzten 2 Monate vor Screeningvisite 1) • Serumkalziumkonzentration ≥ 10,8 mg/dl zu Screeningvisite 2 • Serumkonzentration des intakten Parathormons (iPTH) ≥ 2,5 *upper limit of normal* (ULN) zu Screeningvisite 1 • Verwendung von Medikamenten zur Reprimierung des Parathormons (z. B. Cinacalet) innerhalb 60 Tage vor Screeningvisite 1 • Verwendung von Biphosphonaten innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screeningvisite 1 • Verwendung von Denosumab innerhalb der letzten 6 Monate vor Screeningvisite 1 • Verwendung von Teriparatid innerhalb der letzten 2 Monate vor Screeningvisite 1 • Geplanter oder empfohlener orthopädischer Eingriff innerhalb der ersten 24 Wochen der klinischen Studie

		• Traumatische Frakturen oder orthopädische Eingriffe innerhalb der letzten 6 Monate vor Screeningvisite 1 • Verwendung von KRN23 oder anderen therapeutischen monoklonalen Antikörpern innerhalb der letzten 90 Tage vor Screeningvisite 1 • Verwendung des Prüfprodukts oder des Prüfmedikaments innerhalb der letzten 30 Tage vor Screeningvisite 1 oder Bedarf eines Prüfprodukts vor Abschluss aller geplanten Studienbewertungen oder in Japan die Verwendung eines Prüfprodukts oder eines Prüfmedikaments innerhalb der letzten 4 Monate vor Screeningvisite oder Bedarf der Anwendung eines Prüfpräparats vor Abschluss aller Studienauswertungen • Schwangerschaft oder Stillen zu Beginn der Screening/Baseline-Visite oder die Beabsichtigung während der Laufzeit der Studie schwanger zu werden (bezieht sich entweder auf den Studienteilnehmer oder Partner) • Nicht fähig oder nicht willens, auf die in der Studie nicht erlaubten Medikamente während der gesamten Laufzeit der Studie zu verzichten • Vorhandensein oder Anamnese einer Hypersensitivität, Allergien oder anaphylaktischen Reaktionen auf monoklonale Antikörper oder Burosumab, wodurch der Studienteilnehmer laut Prüfarzt einem erhöhten Risiko von unerwünschten Ereignissen ausgesetzt ist • Vorgeschichte von folgenden positiven Tests: HIV, Hepatitis-B Oberflächenantigen und/oder Hepatitis-C-Antikörper • Vorgeschichte von rezidivierenden Infekten (außer Zahnabszesse die mit XLH assoziiert sind), sowie Infektionsanfälligkeit oder Immunschwäche • Vorgeschichte von bösartigen Neoplasien (ausgenommen Basalzellkarzinome) • Vorliegen einer Erkrankung oder eines Zustandes, der mit der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnahme oder Sicherheit interferieren würde • Vorhandensein oder Anamnese einer Erkrankung, die laut Prüfarzt, das Risiko der Nichteinhaltung der Behandlung oder des vorzeitigen Abbrechens der Studie erhöht
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor war Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Novato, CA, USA Insgesamt wurden 134 Erwachsene im Alter zwischen 18 und 65 Jahren in 25 Studienzentren in 7 Ländern aufgenommen (8 in den USA, 5 im Vereinigten Königsreich Großbritannien, 5 in Japan, 3 in Frankreich, 2 in Südkorea, 1 in Irland, und 1 in Italien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Burosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der den im Überschuss vorhandenen Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) bindet und dadurch dessen Aktivität hemmt und die Serumphosphat-Homöostase langfristig wiederherstellt. Je 1 ml Burosumab wurde als sterile klare Lösung ohne Konservierungsstoffe in 5 ml-Einweg-Durchstechflaschen mit einer Konzentration von 30 mg/ml zur Verfügung gestellt. Die Dosierung von Burosumab war abhängig vom Körpergewicht (KG) der Studienteilnehmer. Insgesamt wurde je kg KG eine Dosis von 1 mg Burosumab subkutan verabreicht. Die Maximaldosis betrug 90 mg. Die Dosis wurde über die gesamte Studiendauer beibehalten, außer wenn die *Serumphosphat-Konzentration* zu irgendeinem Zeitpunkt 5 mg/dl überstieg oder zweimal einen Wert von über 4,5 mg/dl erreichte. Eine Dosisanpassung fand zudem statt, falls sich das Gewicht der Studienteilnehmer um mehr als 20 % zum Baseline-Wert veränderte. In diesem Fall wurde die notwendige Burosumab-Konzentration neu berechnet und dem veränderten Körpergewicht angepasst. Für den Fall, dass die *Serumphosphat-Konzentration* 5 mg/dl überstieg, wurde die Verblindung des Prüfarztes aufgehoben und die Burosumab-Dosis auf die Hälfte reduziert. Falls die *Serumphosphat-Konzentration* über 4,5 mg/dl anstieg, aber unterhalb von 5 mg/dl blieb, wurde die Verblindung des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfarztes ebenfalls aufgehoben. Die Burosumab-Dosis wurde jedoch nur dann auf die Hälfte reduziert, falls ein zweites Mal eine Konzentration von über 4,5 mg/dl überschritten wurde. Burosumab wurde subkutan in Bauch, Oberarme oder Beine injiziert, wobei die Injektionsstelle bei jeder Verabreichung gewechselt wurde. Die maximale Menge, die je Injektionsstelle verabreicht werden konnte, betrug 1,5 ml. Falls ein größeres Volumen notwendig war, wurde Burosumab an mehreren Stellen injiziert, wobei immer eine andere Injektionsstelle verwendet wurde. Burosumab-Gruppe: Die Dosis von Burosumab betrug 1 mg/kg KG und wurde alle 4 Wochen (28 Tage) s.c. verabreicht. Placebo-Gruppe: Je 1 ml Placebo wurde als sterile klare Lösung ohne Konservierungsstoffe zur Verfügung gestellt. Die Zusammensetzung war identisch zu der von Burosumab, mit dem einzigen Unterschied, dass die Placebo-Lösung nicht die aktive Substanz enthielt. Die Injektion erfolgte wie zuvor für Burosumab beschrieben.
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	**Wirksamkeit:** Für die Nutzenbewertung ist nur die doppelblinde Phase der Studie (bis Woche 24) relevant. In dieser doppelblinden Phase waren sowohl die Studienteilnehmer, als auch das Studienpersonal sowie der Prüfarzt gegenüber der Gruppenzuteilung und Behandlung verblindet. **Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** Anteil an Studienteilnehmern, die in der Mitte des Dosisintervalls eine *Serumphosphat-Konzentration* oberhalb der unteren Grenze des Normbereichs von 2,5 mg/dl erreichten, gemittelt über die Dosiszyklen zwischen Baseline und Woche 24 • Erhebungszeitpunkte: Woche 2, 6, 10, 14, 18, 22, 24 • Aufgrund der fluktuierenden Serumphosphat-Konzentrationen, die

		mit dem circadianen Rhythmus assoziiert sind, wurden die Blutproben morgens möglichst jeweils zur gleichen Uhrzeit entnommen. • Die Auswertung erfolgte verblindet durch ein zentrales Labor. **Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:** Evaluation des Effekts von Burosumab im Vergleich zu Placebo auf folgende wesentliche sekundäre Endpunkte: • Änderung des Endpunkts *BPI Schlimmster Schmerz* von Baseline zu Woche 12, 24, 36, 48, 72, 96 o Validierung durch Interviewstudie und Studie UX023-CL203 • Änderung des Endpunkts *WOMAC Steifheit* von Baseline zu Woche 12, 24, 36, 48, 72, 96 o Validierung durch Interviewstudie und Studie UX023-CL203 • Änderung des Endpunkts *WOMAC Physische Funktion* von Baseline zu Woche 12, 24, 36, 48, 72, 96 o Validierung durch Interviewstudie und Studie UX023-CL203 **Weitere sekundäre Wirksamkeits-endpunkte:** • Zusätzliche Messmethoden zur Evaluation der *Serumphosphat-Konzentration* (zu Baseline und Woche 1, 2, 6, 10, 14, 18, 22, 24, 26, 28, 34, 36, 46, 48, 60, 70, 72, 84, 94, 96 und alle 12 Wochen in der Extensionsphase II ≤ 149): o Anteil der Patienten, die am Ende des Dosiszyklus (4 Wochen nach der Dosierung) eine mittlere *Serumphosphat-Konzentration* über der unteren Grenze des Normbereichs erreichten, gemittelt über die Dosiszyklen o Mittlere Änderung von Baseline und prozentuale Änderung von Baseline bis zur Mitte jedes Dosiszyklus bzw. am Ende des Dosiszyklus, gemittelt über die Dosiszyklen

		○ Zeitabhängige *Area Under the Curve* (AUC) ○ Aufgrund der fluktuierenden Serumphosphat-Konzentrationen, die mit dem circadianen Rhythmus assoziiert sind, wurden die Blutproben morgens möglichst jeweils zur gleichen Uhrzeit entnommen. ○ Die Auswertung erfolgte verblindet durch ein zentrales Labor. • Pharmakodynamische Marker, die den Zustand der Phosphat-Homöostase über den Studienverlauf reflektieren ○ *Phosphat* im Serum und Urin (zu Baseline und Woche 1, 2, 6, 10, 14, 18, 22, 24, 26, 28, 34, 36, 46, 48, 60, 70, 72, 84, 94, 96 und alle 12 Wochen in der Extensionsphase II ≤ 149) ○ Serum-*1,25(OH)$_2$-Vitamin D$_3$* (Baseline, Woche 1, 24, 20, 21, 22, 24, 46, 48, 60, 70, 72, 84, 94, 96 und alle 12 Wochen in der Extensionsphase II ≤ 149) ○ *TmP/GFR* (Baseline, Woche 2, 4, 12, 22, 24, 48, 60, 72, 84, 96 und ≤ 149) ○ *TRP* (Baseline, Woche 2, 4, 12, 22, 24, 48, 60, 72, 84, 96 und ≤ 149) • Änderung und prozentuale Änderung von Baseline zu Post-Baseline in biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels einschließlich *Procollagen Type 1 N-Propeptid* (*P1NP*), *Carboxy-terminales Typ-I-Kollagen Telopeptid* (*CTx*) und die *knochenspezifische alkalische Phosphatase* (*BALP*) ○ Erhebungszeitpunkte: Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72, 96 und ≤ 149 • Änderung von Baseline zu Post-Baseline des Endpunkts *BPI Schlimmster Schmerz* ○ Erhebungszeitpunkte: Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72 und 96

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung von Baseline zu Post-Baseline des Endpunkts *BPI Schmerzintensität* o Erhebungszeitpunkte: Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72 und 96 • Änderung von Baseline zu Post-Baseline des Endpunkts *BPI Schmerzinterferenz* o Erhebungszeitpunkte: Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72 und 96 • Änderung von Baseline zu Post-Baseline des Endpunkts *Brief Fatigue Inventory* (*BFI) Schlimmste Fatigue* o Erhebungszeitpunkte: Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72 und 96 • Änderung von Baseline zu Post-Baseline des Endpunkts *BFI Globale Fatigue* o Erhebungszeitpunkte: Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72 und 96 o • Änderung von Baseline zu Post-Baseline des Endpunkts *WOMAC Steifheit* o Erhebungszeitpunkte: Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72, 96 und alle 24 Wochen in der Extensionsphase II ≤ 149 • Änderung von Baseline zu Post-Baseline des Endpunkts *WOMAC Physische Funktion* o Erhebungszeitpunkte: Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72, 96 und alle 24 Wochen in der Extensionsphase II ≤ 149 **Explorative Wirksamkeitsendpunkte:** • Änderung der *Anzahl und des Prozentsatzes an aktiven Pseudo-frakturen/Frakturen*, ermittelt anhand von Röntgenbildaufnahmen, die im Vergleich zu Baseline zu Post-Baseline geheilt waren, unverändert oder sich verschlechtert hatten o Erhoben zu Baseline, Woche 12, 24, 36 und 48 sowie bei Klinikvisiten,

		wenn eine neue Fraktur diagnostiziert wurde o Schulung und Verblindung der zwei zentralen Auswerter • Änderung der *Anzahl an Studienteilnehmern mit aktiven Pseudofrakturen/Frakturen*, ermittelt anhand von Röntgenbildaufnahmen, die im Vergleich zu Baseline zu Post-Baseline geheilte oder unveränderte Frakturen aufwiesen oder deren Frakturen sich verschlechtert hatten o Erhoben zu Baseline, Woche 12, 24, 36 und 48 sowie bei Klinikvisiten, wenn eine neue Fraktur diagnostiziert wurde o Schulung und Verblindung der zwei zentralen Auswerter • Änderung der *Gesamtbelastung der Fersenbeine* von Baseline zu Post-Baseline aufgrund von Enthesopathien (Summe der Dimensionen der oberen und unteren Fersenspornbeine, bilateral in zwei Dimensionen gemessen), ermittelt anhand von seitlichen Röntgenbildaufnahmen des Fußes o Erhoben zu Baseline, Woche 24, 48, 96 o Schulung und Verblindung der zwei zentralen Auswerter • Änderungen des Endpunkts *Patient Global Impression of Improvement* (*PGI-I*) von Baseline zu Post-Baseline o Erhoben zu Baseline, Woche 12, 24, 36 und 48 • Veränderung der Gehfähigkeit anhand des *6MWT* im Vergleich Baseline zu Post-Baseline o Erhoben zu Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72, 96 und alle 24 Wochen in der Extensionsphase II ≤ 149 o Schulung des klinischen Personals auf Basis der ATS Guidelines • Veränderung der Beweglichkeit anhand des *Timed Up and Go-Test* (*TUG*) im Vergleich zu darauffolgenden Studienvisiten o Erhoben zu Woche 24, 36, 48, 72, 96 und alle

		24 Wochen in der Extensionsphase II ≤ 149 **Pharmakokinetische Endpunkte:** • Serumkonzentration von *Burosumab* während der Exposition und beim Erreichen des Spitzenwertes o Erhoben zu Woche 1, 2, 4, 21, 22, 24, 34, 36, 46, 48, 70, 72 und 96 **Sicherheitsendpunkte:** • Auftreten, Häufigkeit und Schwere der *unerwünschten Ereignisse* (*UEs*) und *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse* (*SUEs*) o Baseline, Woche 1-96 und alle 4 Wochen in der Extensionsphase II ≤ 149 • *Frühere* und *begleitende Medikation* o Baseline, Woche 1-96 und alle 4 Wochen in der Extensionsphase II ≤ 149 • Änderung von *chemischen, hämatologischen* und *Urinkontrollparametern* von Baseline zu Post-Baseline o Baseline, Woche 4, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 und alle 12 Wochen in der Extensionsphase II ≤ 149 • Änderung der Vitalzeichen und des *Gewichts* im Vergleich Baseline zu Post-Baseline o Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72, 96, 108 und alle 12 Wochen in der Extensionsphase II (≤ 149) • Änderung der *geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)* im Vergleich Baseline zu Post-Baseline o Baseline, Woche 2, 4, 12, 22, 24, 48, 60, 72, 84, 96 und ≤ 149 • Änderung des *Echokardiogramm* (*ECHO*) von Baseline zu Post-Baseline o Baseline, Woche 24, 48, 72, 96 und ≤ 149 • Änderung des *Elektrokardio-gramms* (*EKG*) von Baseline zu Post-Baseline o Baseline, Woche 24, 48, 72, 96 und ≤ 149

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung des *Nephrokalzinose-Scores* von Baseline zu Post-Baseline ermittelt anhand eines Nierenultraschalls o Woche 24, 48, 72, 96 und ≤ 149 • *Körperliche Untersuchungen* o Baseline, Woche 12, 24, 36, 48, 72, 96, 108 und ≤ 149 • Änderung des *Anti-Burosumab-AK-Status* von Baseline zu Post-Baseline o Woche 4, 24, 48, 72, 96 und ≤ 149
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die explorativen Wirksamkeitsendpunkte *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* wurden nachträglich als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte klassifiziert. Dies erfolgte, da sowohl muskuloskelettale Schmerzen als auch Steifheit die Mobilität und die physische Funktion von XLH-Patienten erheblich beeinflussen. Daher wurde entschieden, dass die klinische Relevanz von Burosumab am besten durch Erhebung der drei Endpunkte *BPI Schlimmster Schmerz, WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* evaluiert werden kann.
7	Fallzahl	Etwa 120 Probanden waren für die Aufnahme in die Studie geplant. 134 Patienten wurden eingeschlossen, die alle mindestens eine Dosis der Studien-medikation während der Placebo-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ziel der Phase III-Studie war es, die Wirksamkeit von Burosumab hinsichtlich des Erreichens einer *mittleren Serumphosphat-Konzentration* oberhalb der unteren Grenze des Normbereichs von 2,5 mg/dl in der Mitte des Dosisintervalls zu evaluieren. Es wurde angenommen, dass nach 24 Wochen 60 % der Studienteilnehmer, die Burosumab erhielten und 10 % der Studienteilnehmer die stattdessen Placebo verabreicht bekommen hatten, eine mittlere *Serumphosphat-Konzentration* von ≥ 2,5 mg/dl erreichten. Unter dieser Annahme wurde ermittelt, dass eine Gesamtstichprobengröße von 120 (60 Studienteilnehmer je Behandlungsgruppe) ausreichend ist, um zum zweiseitigen Signifikanzniveau von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		0,05 eine statistische Güte (Power) von > 95 % für die Identifikation des angenommenen Unterschiedes von 50 Prozentpunkten zu erreichen. Aufgrund der Anzahl von 120 Studienteilnehmern konnte darüber hinaus mit einer Power von ≥ 80 % eine Veränderung von 1,0 zu Baseline bei dem Endpunkt *BPI Schlimmster Schmerz* detektiert werden. Hierbei wurde eine mittlere Veränderung von 2,0 zu Baseline in der Burosumab-Gruppe sowie eine Veränderung von 1,0 in der Placebo-Gruppe angenommen mit einer Standardabweichung von 1,8 und einer Drop-Out-Rate von 10 %. Insgesamt wurden 134 Patienten in die Studie mit aufgenommen und 1:1 auf die zwei Behandlungsgruppen (Burosumab (n=68) und Placebo (n=66) randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Primäranalyse erfolgte zu Woche 24 nachdem alle Studienteilnehmer die Placebo-kontrollierte Phase beendet hatten. Alle Studienteilnehmer, außer einer aus der Burosumab-Gruppe, beendeten die 24-wöchige Studienphase inklusive der letzten Studienvisite. Der einzige Studienteilnehmer, der die Studie vorzeitig verlassen hatte, erhielt zwar die letzte Burosumab-Injektion 4 Wochen vor Studienabbruch, nahm jedoch nicht an der letzten Studienvisite zu Woche 24 teil. Um die langfristige Wirkung und Sicherheit von Burosumab zu untersuchen, erfolgte eine weitere Analyse nach 48 Wochen (Behandlungsfortsetzungsphase, offenes Studiendesign, Wechsel der Placebo-Gruppe in die Burosumab-Gruppe) nachdem alle Studienteilnehmer die Bewertung zu Woche 48 abgeschlossen oder während der Extensionsphase die Studie abgebrochen hatten. Anschließend erfolgte eine weitere 48-wöchige Extensionsphase I bei der alle Studienteilnehmer, wie bereits zuvor beschrieben, Burosumab erhielten. Für die Studienteilnehmer aus Europa, Japan und Südkorea war die Studie nach 96 Wochen beendet. Studienteilnehmer aus den USA hatten dagegen noch die Möglichkeit an einer weiteren Extensionsphase

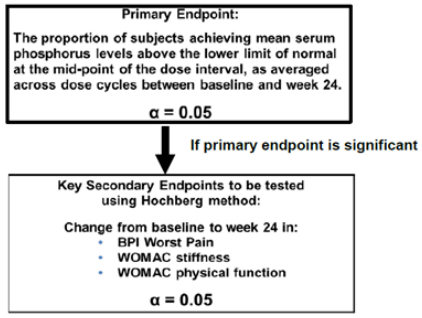
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Extensionsphase II, maximal 53 Wochen) teilzunehmen. Administrative Analysen konnten während der Behandlungsfortsetzungsphase (Woche 24-48), der Extensionsphase I (Woche 48-96) und Extensionsphase II (Woche 96-≤ 149, nur in den USA) durchgeführt werden, um regulatorische Fragestellungen zu klären. Eine Zwischenanalyse zur Untersuchung der Wirksamkeit war bei dieser Studie nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe Antwortfeld 8 a und 8 b
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und in die Studie aufgenommen wurden, erhielten vor Studienbeginn eine Identifikationsnummer. Anschließend wurden die Studienteilnehmer anhand eines *Interaktiven Web Response-System* (IWRS) 1:1 entweder der Burosumab- oder der Placebogruppe zugeteilt. Die Randomisierung wurde mit dem Patiententagebuchbericht „*BPI Durchschnittlicher Schmerz*“ stratifiziert. Zusätzlich erfolgte eine Stratifizierung nach Region (Nordamerika/EU, Japan und Südkorea), um das Gleichgewicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Japan bzw. in Südkorea zu gewährleisten, da nur wenige Teilnehmer erwartet wurden. Ebenfalls durften nicht mehr als 70 % an weiblichen Studienteilnehmer aufgenommen werden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde anhand der Schmerzintensität, *BPI Durchschnittlicher Schmerz*, basierend auf einem Patiententagebuch, das in einem Zeitraum über 7 Tage vor der Visite zu Baseline geführt wurde, stratifiziert. Nur Studienteilnehmer, die das Patiententagebuch für mindestens 4 Tage geführt hatten, wurden auch tatsächlich in die Studie aufgenommen. Ursprünglich sollte die Stratifizierung anhand des *BPI Schlimmsten Schmerzes* innerhalb der letzten 24 Stunden (Frage 3 des *BPI* Fragebogens, > 6,0 oder ≤ 6,0) erfolgen. Aufgrund eines Fehlers des IWRS erfolgte die Stratifizierung jedoch nach Frage 5 *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (> 6,0 oder ≤ 6,0). Ursache hierfür war, dass das Patiententagebuch nicht die Frage 1 und 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des ursprünglichen Schmerzfragebogens enthielt und daher die Frage 3 *BPI Schlimmster Schmerz* als Frage 1 deklariert wurde und die Frage 5 *BPI Durchschnittlicher Schmerz* als Frage 3. Das IWRS stratifizierte anschließend die Probanden nach Frage 3 *BPI Durchschnittlicher Schmerz*. Da die Rekrutierung der Patienten und Verabreichung der Studiensubstanz bereits begonnen hatte als der Fehler entdeckt wurde, wurde beschlossen, dass die Stratifizierung weiterhin anhand der Frage 3 *BPI Durchschnittlicher Schmerz* erfolgen sollte, anstatt die Stratifizierung in der Mitte der Studie zu ändern. Der IWRS-Fehler wurde als Protokollabweichung im elektronischen Datenerfassungssystem (EDC) aufgezeichnet. Eine weitere Stratifizierung, die nicht im Protokoll stand, aber aus logistischen Gründen eingeführt wurde, war die Stratifizierung nach Region (Nordamerika/EU, Japan und Südkorea).
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	Bei der Studie UX023-CL303 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Weder dem Sponsor der Studie noch den Studienteilnehmern oder Personen, die an der Ausführung der Studie beteiligt waren, war die Zuteilung der Studienteilnehmer in die verschiedenen Behandlungsgruppen bekannt. Zur Verblindung wurde den Studienteilnehmern eine Nummer zugeteilt. Weder dem Studienpersonal noch den Personen vor Ort war die Zuteilung der Nummern (Randomisierungscode) sowie die Behandlung der Studienteilnehmer bekannt. Die Verblindung konnte nur im Falle von Sicherheitsaspekten aufgehoben werden (Entblindung Prüfarzt). Die Prüfsubstanz wurde mit der Studiennummer und einer spezifischen Kit-Nummer versehen. Die Lieferung der Prüfsubstanzen zu den Studienzentren erfolgte ebenfalls so, dass die Verblindung aufrechterhalten werden konnte. Beide Prüfsubstanzen, Placebo und Burosumab, hatten darüber hinaus das gleiche Erscheinungsbild. Für alle Messungen von Serum und Urin wurden zentrale Labors verwendet und die Messwerte weder dem Sponsor noch dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienpersonal während der doppelblinden Studienphase mitgeteilt. Röntgenbildaufnahmen, Echokardiogramme, Nierensonographien und Elektrokardiographien wurden zentral ausgewertet, wobei das Personal verblindet gegenüber der Behandlung und den Studienteilnehmerdaten war.
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 Randomisierungsliste wurde mittels einem IWRS, welches von einem Drittanbieter zur Verfügung gestellt wurde, erstellt.
11	Verblindung	Siehe 11a und 11b.
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?	Bei der Studie UX023-CL303 handelt es sich um eine doppelblinde Studie (24 Wochen). Sowohl die Studienteilnehmer, als auch der Sponsor, sowie die Personen, die die Behandlung durchführten und die Zielgrößen beurteilten, waren gegenüber der Zuteilung in die Behandlungsgruppen und Verabreichung der Intervention verblindet. Zur Verblindung wurde den Studienteilnehmern eine Nummer zugeteilt. Weder dem Studienpersonal noch den Personen vor Ort war die Zuteilung der Nummern (Randomisierungscode) sowie die Behandlung der Studienteilnehmer bekannt. Die Verblindung konnte nur im Falle von Sicherheitsaspekten aufgehoben werden (Entblindung Prüfarzt). Die Prüfsubstanz wurde mit der Studiennummer und einer spezifischen Kit-Nummer versehen. Die Lieferung der Prüfsubstanzen zu den Studienzentren erfolgte ebenfalls so, dass die Verblindung aufrechterhalten werden konnte. Die Behandlungszuteilung sollte nur in einem Notfall aufgedeckt/entblindet werden. Ein Notfall lag z. B. dann vor, wenn Sicherheitsbedenken bei der Behandlung eines Patienten bestanden oder eine Entblindung für das klinische Management oder das Wohlergehen des Patienten dringend notwendig war. Im Falle einer Entblindung musste das Datum und der Grund für die Entblindung des Patienten genau dokumentiert werden. Es

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde jedoch lediglich der Prüfarzt entblindet. Nach der 24-wöchigen, doppelblinden Phase der Studie bis einschließlich Woche 96 erhielten alle Studienteilnehmer Burosumab in der offenen Behandlungsphase. Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte blieben jedoch bis zur Analyse in Woche 48 gegenüber der ursprünglichen Behandlung verblindet. An der Extensionsphase II (Woche 97 bis ≤ 149) nahmen nur Studienteilnehmer aus den USA teil.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo setzte sich aus den gleichen Substanzen wie Burosumab zusammen, lediglich die aktive Prüfsubstanz fehlte. In beiden Fällen handelte es sich um eine durchsichtige Lösung, die in 5 ml Durchstechflaschen zur Verfügung gestellt wurde. Beide Substanzen waren mit der Studiennummer und einer spezifischen Kitnummer versehen, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Optisch war anhand der Verpackung kein Unterschied zwischen beiden Substanzen feststellbar.
12	Statistische Methoden	Siehe 12a und 12b.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>*Generalized Estimating Equations* (GEE)-Modell:</u> Um Veränderungen von Baseline zu Post-Baseline zu analysieren, wurden bei wiederholten Messungen *Generalized Estimating Equations* (GEE)-Modelle verwendet. Diese berücksichtigten sowohl den Stratifizierungsfaktor basierend auf *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (> 6,0 oder ≤ 6,0), die Region, die Behandlungsgruppe, die Studienvisite als kategorische Variablen sowie die Interaktion zwischen den Behandlungsgruppen und der Studienvisite. Der Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts wurde als zusätzliche Kovariable eingefügt. Als Kovarianzstruktur wurde die *Compound Symmetry* verwendet, die für alle Studienteilnehmer im Modell die gleiche, zeitlich-konstante Korrelation annimmt. Die Änderungen zwischen Baseline und Post-Baseline in den Behandlungsgruppen wurden mit Hilfe der entsprechenden Punktschätzer und 95% Konfidenzintervalle beschrieben. Für die Beurteilung der statistischen Signifikanz wurden p-Werte berechnet, für die

		Beurteilung der Effektgröße Hedges'g – falls ein signifikantes Ergebnis beobachtet wurde. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen wurden die adjustierten mittleren Änderungen (LS Means) berechnet und mit Hilfe von Typ-III-Tests auf statistische Signifikanz geprüft. ANCOVA-Modell: Für den Vergleich der Behandlung von Baseline zu Post-Baseline wurde bei ausgewählten stetigen Wirksamkeits-endpunkten eine Kovarianzanalyse (ANCOVA-Modell) durchgeführt, die die Behandlung und den Stratifizierungsfaktor *BPI Durchschnittlicher Schmerz* (> 6,0 oder ≤ 6,0) berücksichtigte. Der Baseline-Wert des jeweiligen Endpunkts wurde als zusätzliche Kovariable eingefügt. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen wurden die LS Means berechnet und mit Hilfe von Typ-III-Tests auf statistische Signifikanz geprüft. Zusätzlich wurden die 95 %-KI angegeben. Das ANCOVA-Modell wurde nur bei Wirksamkeitsendpunkten angewendet, die sowohl zu Baseline als auch zu Woche 24 gemessen wurden. Multiples Testen: Um die *Family-Wise-Error-Rate* (FWER) bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zu kontrollieren, wurden verschiedene Methoden für das multiple Testen bei den drei sekundären Wirksamkeitsendpunkten angewendet: • Schritt 1: Falls der Anteil an Studienteilnehmern der Burosumab-Gruppe, die eine *mittlere Serumphosphat-Konzentration* über der unteren Grenze des Normbereichs von 2,5 mg/dl in der Mitte des Dosis-Intervalls erreichten, gemittelt zwischen den Dosiszyklen zu Baseline und Post-Baseline statistisch signifikant größer als in der Placebo-Gruppe ist, wird mit dem 2. Schritt weiter gemacht, ansonsten wird das multiple Testen gestoppt • 2. Schritt: Für die drei sekundären Wirksamkeitsendpunkte (*BPI Schlimmster Schmerz*, *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion*) wird die Veränderung von Baseline zu Woche 24 mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Außerdem erfolgt eine Hochberg-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Adjustierung für das multiple Testen Für die übrigen sekundären Wirksamkeitsendpunkte wird dagegen kein multiples Testen durchgeführt. • Laut dem Methodenpapier des IQWiG muss bei der Nutzenbewertung jedoch nicht für multiples Testen adjustiert werden, so dass die zuvor beschriebene Methode für die Nutzenbewertung nicht von Bedeutung ist. **Figure 2: Flow Chart of Multiplicity Adjustment** 
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Responderanalysen:** • *Serumphosphat-Konzentration* Responder sind Studienteilnehmer, die in der Mitte des Dosisintervalls eine *Serumphosphat-Konzentration* oberhalb der unteren Grenze des Normbereichs von 2,5 mg/dl erreichten, gemittelt über die Dosiszyklen zwischen Baseline und Woche 24 Die Woche 24 Analyse wurde mithilfe eines logistischen Regressionsmodells berechnet. Das logistische Regressionsmodell wurde mit der Behandlungsgruppe, dem tatsächlichen Stratifizierungsfaktor (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) und der Altersgruppe als unabhängige Variable durchgeführt. Das *Odds Ratio*, bei der die Burosumab-Behandlung mit Placebo verglichen wurde, wurde zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall (KI) und dem p-Wert angegeben. • *BPI Schlimmster Schmerz* Responder sind Studienteilnehmer die zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline eine 15 % bzw. 30 %

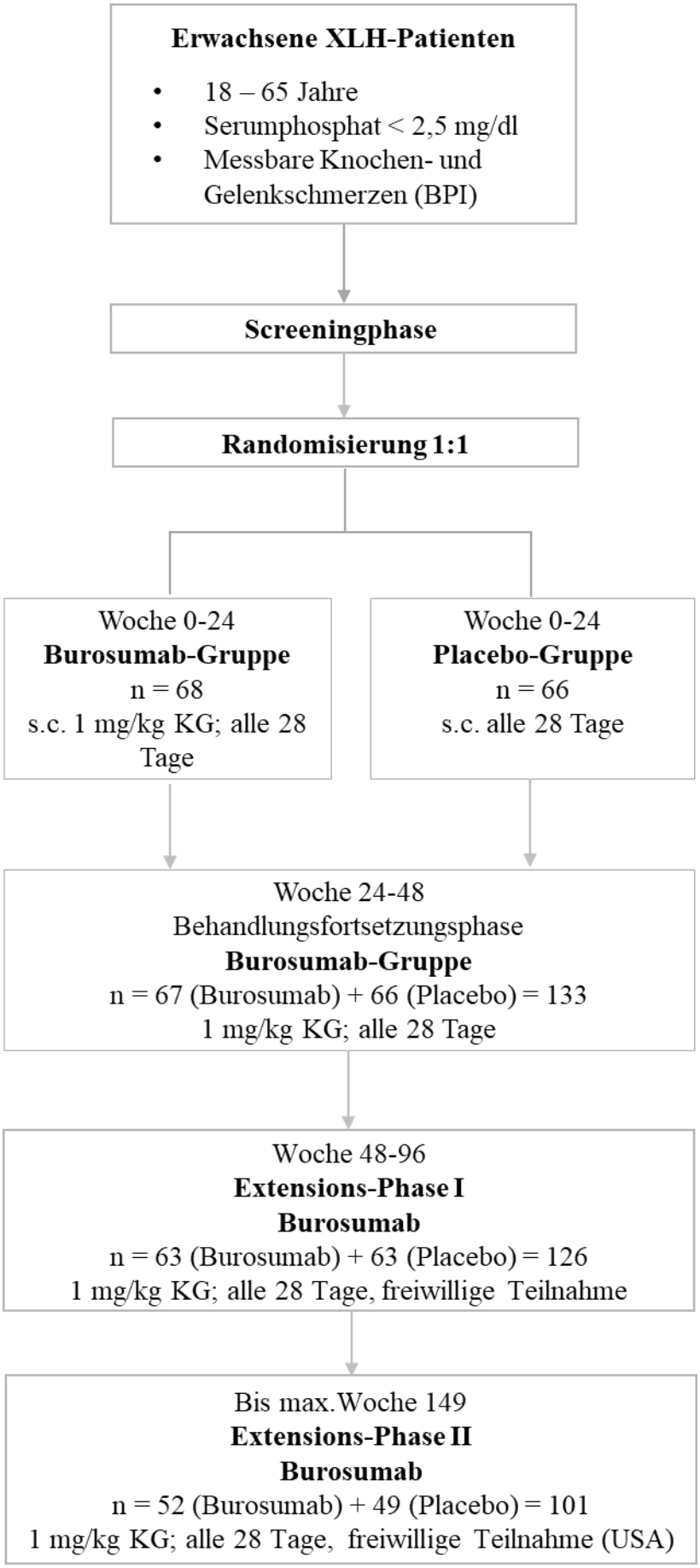
		Abnahme des Endpunkts *BPI Schlimmster Schmerz* aufweisen • *WOMAC Score Steifheit* Responder sind Studienteilnehmer, die zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline eine Abnahme von ≥ 10 nu des Endpunkts *WOMAC Steifheit* aufweisen • *WOMAC Physische Funktion* Bei Respondern handelt es sich um diejenigen Studienteilnehmer, die zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline eine Abnahme des Endpunkts *WOMAC Physische Funktion* von ≥ 9,3 nu aufweisen Die Woche 24 Analysen wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells berechnet. Das logistische Regressionsmodell wurde mit der Behandlungsgruppe, dem tatsächlichen Stratifizierungsfaktor (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) und der Altersgruppe als unabhängige Variable durchgeführt. Das *Odds Ratio*, bei der die Burosumab-Behandlung mit Placebo verglichen wurde, wurde zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall (KI) und dem p-Wert angegeben. **<u>Subgruppenanalysen:</u>** Für die Wirksamkeitsendpunkte wurden folgende Subgruppen festgelegt: **Präspezifiziert:** • *Alter:* Subgruppen klassifiziert nach Alter zu Baseline o Alter ≤ 41 Jahre o Alter > 41 Jahre • *Ethnie:* Subgruppen klassifiziert nach Ethnie o Weiß o Nicht weiß • *Geschlecht:* Subgruppen klassifiziert nach Geschlecht o Männlich o Weiblich • *Herkunft:* Subgruppen klassifiziert nach Herkunft o Nordamerika/EU

		○ Japan ○ Südkorea • *Geplanter Stratifizierungsfaktor:* Subgruppen klassifiziert nach dem *BPI Schlimmsten Schmerz* zu Baseline ○ *BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 ○ *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0 • *Verwendeter Stratifizierungsfaktor:* Subgruppen klassifiziert nach dem *BPI Durchschnittlichen Schmerz* zu Baseline ○ *BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 ○ *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0 • *Schmerzmittel:* Subgruppe klassifiziert anhand der Verwendung von Schmerzmitteln zu Baseline ○ Schmerzmittel ja ○ Schmerzmittel nein • *Opioide:* Subgruppe klassifiziert anhand der Verwendung von Opioiden zu Baseline ○ Opioide ja ○ Opioide nein **Post-hoc definierte Subgruppen:** • *WOMAC Steifheit* Subgruppen klassifiziert anhand des Endpunkts *WOMAC Steifheit* zu Baseline ○ *WOMAC Steifheit* ≤ 62,5 ○ *WOMAC Steifheit* > 62,5 • *WOMAC Schmerzscore*: Subgruppen klassifiziert anhand des Endpunkts *WOMAC Schmerz* zu Baseline ○ *WOMAC Schmerz* ≤ 50,0 ○ *WOMAC Schmerz* > 50,0 • *WOMAC Physische Funktion*: Subgruppen klassifiziert anhand des Endpunkts *WOMAC Physische Funktion* zu Baseline ○ *WOMAC Physische Funktion* ≤ 47,8

		○ *WOMAC Physische Funktion* > 47,8 • *WOMAC Gesamtscore*: Subgruppen klassifiziert anhand des Endpunkts *WOMAC Gesamtscore* zu Baseline ○ *WOMAC Gesamtscore* ≤ 49,5 ○ WOMAC Gesamtscore > 49,5 • *Frakturen zu Baseline:* Subgruppe klassifiziert anhand des Vorhandenseins von Frakturen zu Baseline ○ Frakturen ja ○ Frakturen nein • *6MWT:* Subgruppen klassifiziert anhand des *6MWT* ○ 6MWT ≤ 365 m ○ 6MWT > 365 m **Sensitivitätsanalysen:** Aufgrund der fehlerhaften Stratifizierung wurden sowohl für den primären als auch die sekundären Wirksamkeitsendpunkte Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Das logistische Regressionsmodell für den primären Endpunkt *Serumphosphat-Konzentration* beinhaltete die Behandlungsgruppe, den geplanten Stratifizierungsfaktor (*BPI Schlimmster Schmerz*) und die Altersgruppen als unabhängige Variablen. Bei den sekundären Endpunkten *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* wurde als Kovariate der geplante Stratifizierungsfaktor *BPI Schlimmster Schmerz* (≤ 6 und > 6) in das GEE-Modell mit einbezogen. Bei dem Endpunkt *BPI Schlimmster Schmerz* wurde dagegen der *BPI Durchschnittlicher Schmerz* als Kovariate mit aufgenommen. Zur Beurteilung der Robustheit der Ergebnisse und um für fehlende Werte zu adjustieren, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt: • LOCF (*Last Observation Carried Forward*) Die letzte nicht fehlende Beobachtung (Post-Baseline) wurde auf den entsprechenden Endpunkt zur Bewertung übertragen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• BOCF (*Baseline Observation Carried Forward*) Der vorhandene Baseline-Wert wurde auf den entsprechenden Endpunkt zur Bewertung übertragen. • mBOCF (*modified Baseline Observation Carried Forward*) Bei fehlenden Werten aufgrund eines Studienabbruchs durch UE oder Tod wurde der schlechteste Wert zwischen BOCF und LOCF verwendet andernfalls wurde LOCF verwendet
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	134 Erwachsene mit XLH im Alter von 18-65 Jahren wurden in die Studie aufgenommen und 1:1 den Behandlungsgruppen (Burosumab bzw. Placebo) zugeteilt.
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) Alle 134 Erwachsene wurden auf die zwei Behandlungsgruppen 1:1 aufgeteilt b) Insgesamt erhielten 68 Studienteilnehmer Burosumab und 66 Studienteilnehmer Placebo alle 4 Wochen (28 Tage) subkutan c) Alle 134 Studienteilnehmer wurden für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ein Studienteilnehmer der Burosumab-Gruppe verlies die Studie 4 Wochen nach der letzten Gabe von Burosumab bevor die Untersuchungen zu Woche 24 abgeschlossen waren.
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe untenstehendes Flussdiagramm
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Siehe untenstehendes Flussdiagramm
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Ende der Studie, 06.12.2018, wurde als der Tag definiert, an dem die letzte Protokoll-spezifische Untersuchung (einschließlich Evaluation durch Telefonanrufe) durchgeführt wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.


Erwachsene XLH-Patienten
• 18 – 65 Jahre
• Serumphosphat < 2,5 mg/dl
• Messbare Knochen- und Gelenkschmerzen (BPI)
Screeningphase
Randomisierung 1:1
Woche 0-24
Burosumab-Gruppe
n = 68
s.c. 1 mg/kg KG; alle 28 Tage
Woche 0-24
Placebo-Gruppe
n = 66
s.c. alle 28 Tage
Woche 24-48
Behandlungsfortsetzungsphase
Burosumab-Gruppe
n = 67 (Burosumab) + 66 (Placebo) = 133
1 mg/kg KG; alle 28 Tage
Woche 48-96
Extensions-Phase I
Burosumab
n = 63 (Burosumab) + 63 (Placebo) = 126
1 mg/kg KG; alle 28 Tage, freiwillige Teilnahme
Bis max.Woche 149
Extensions-Phase II
Burosumab
n = 52 (Burosumab) + 49 (Placebo) = 101
1 mg/kg KG; alle 28 Tage, freiwillige Teilnahme (USA)

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- 80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie UX023-CL303

Studie: UX023-CL303

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
UX023-CL303 Protocol Week 24	
UX023-CL303 Statistical Analysis Plan	UX023-CL303 SAP
UX023-CL303 Clinical Study Report	UX023-CL303 CSR

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:

Bei der Studie UX023-CL303 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie. Während die eine Behandlungsgruppe alle 4 Wochen Burosumab s.c. erhielt, wurde der anderen Behandlungsgruppe in dem gleichen Rhythmus s.c. Placebo verabreicht.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen (Burosumab und Placebo) und wurde anhand des *Interactive Web Response System* (IWRS) durchgeführt. Ursprünglich sollte die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 anhand der Frage 3 Brief Pain Inventory (BPI) *Schlimmster Schmerz* des patientenberichteten Fragebogens BPI und der Region erfolgen. Hierfür wurde der Schmerz anhand eines Patiententagebuchs 7 Tage vor der Baseline-Visite sowie am Tag der Visite mit einer verkürzten Form des Fragebogens BPI bestimmt. Die verkürzte Form des Fragebogens enthielt Frage 3-6 der ursprünglichen Version. Da Frage 1 (Vorhandensein von Schmerzen, die sich von Alltagsschmerzen unterscheiden) und Frage 2 (Lokalisation der Schmerzen) nicht mit aufgeführt wurden, erfolgte eine neue Nummerierung der einzelnen Items, so dass Frage 3 (*BPI Schlimmster Schmerz*) als Frage 1 klassifiziert wurde und Frage 5 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) als Frage 3. Das für die Stratifizierung verwendete IWRS war jedoch nicht daran angepasst, so dass für die Stratifizierung nicht Frage 1 (*BPI Schlimmster Schmerz*) sondern Frage 3 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 oder > 6,0) verwendet wurde (Anhang 4-E 8b).

Tabelle 4- 81: Nummerierung der einzelnen Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303

Ursprüngliche Nummerierung	Nummerierung im IWRS[a]	*Brief Pain Inventory*
1	-[b]	Die meisten von uns haben von Zeit zu Zeit Schmerzen (z. B. Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, bei Verstauchungen). Hatten Sie heute andere als diese Alltagsschmerzen?
2	-[b]	Schraffieren Sie in nachstehender Zeichnung die Gebiete, in denen Sie Schmerzen haben. Markieren Sie mit "X" die Stelle, die Sie am meisten schmerzt.
3	***1***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **stärksten Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
4	2	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre geringsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:
5	***3***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **durchschnittlichen Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
6	4	Kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Schmerzen Sie in diesem Moment haben.
7	-[b]	Welche Behandlungen oder Medikamente erhalten Sie gegen Ihre Schmerzen?
8	-[b]	Bitte denken Sie an die vergangenen 24 Stunden. Wieviel Schmerz-linderung haben Sie durch Behandlungen oder Medikamente erfahren? Bitte kreisen Sie die Prozentzahl ein, die am besten die Schmerzlinderung zeigt.
9 A-G	-[b]	Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Schmerzen Sie in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt haben:

Da die Studienteilnehmerrekrutierung bereits stattfand als der Fehler im IWRS entdeckt wurde, wurde beschlossen mit der Stratifizierung fortzufahren. Dies wurde jedoch als Protokollabweichung im *Electronic Data Capture System* (EDC) dokumentiert. 72,4 % und 27,6 % der Studienteilnehmer wurden anhand der Stratifizierung in die Kategorien *BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 bzw. *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0 eingeteilt. Bezogen auf den ursprünglich geplanten Stratifzierungsfaktor entsprachen 32,8 % bzw. 67,2 % der Studienteilnehmer den Kategorien *BPI schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI schlimmster Schmerz* > 6,0. Bei 60 % der Studienteilnehmer entsprach der durchschnittliche Schmerz (*BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0) dem schlimmsten Schmerz (*BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0). Der Pearson Korrelationskoeffizient r zwischen den Gruppen betrug 0,82256 (p < 0,001) und stützt die Annahme, dass der Einfluss der fehlerhaften Stratifizierung minimal ist. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt *Serumphosphat* (mg/dl) und die drei sekundären Endpunkte *BPI Schlimmster Schmerz, WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* durchgeführt 4.2.5.4. Diese Analysen waren den primären Analysen sehr ähnlich und bestätigen somit, dass die fehlerhafte Stratifizierung keinen Einfluss auf die Analysen in der Studie hat.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte anhand des *Interactive Web Response Systems* mit einer verdeckten Gruppenzuteilung. Weder dem Sponsor, den Prüfärzten, dem Studienpersonal noch den Studienteilnehmern war während der 24-wöchigen verblindeten Studienphase die Gruppenzuteilung bekannt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Zur Durchführung der Studie UX023-CL303 wurden die Studienteilnehmer verblindet, so dass ihnen nicht bekannt war, ob ihnen als Prüfsubstanz Burosumab oder Placebo verabreicht wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl dem Prüfarzt, dem Studienpersonal als auch dem Sponsor war die Gruppenzuteilung während der 24-wöchigen doppelblinden Phase der Studie nicht bekannt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie UX023-CL303 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte multizentrische Studie der Phase III. Eine Behandlungsgruppe erhielt alle 4 Wochen Burosumab und die andere Placebo s.c.. Die Stratifizierung erfolgte anhand des *BPI Durchschnittlichen Schmerzes* (*BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0 oder ≤ 6,0) ermittelt mit einem Patiententagebuch

in einem Zeitraum von 7 Tagen vor Studienbeginn, sowie anhand der Region (Nordamerika/EU, Japan, Südkorea). Die Randomisierung erfolgte 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen mittels dem *Interactive Web Response System* (IWRS). Sowohl die Patienten, als auch die Prüfärzte, das Studienpersonal und der Sponsor waren gegenüber der Behandlung verblindet. Aufgrund dessen liegt sowohl für die objektiv messbaren Endpunkte, als auch für die patientenberichteten Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Obwohl eine fehlerhafte Stratifizierung zu Beginn der Studie erfolgte, liegt dadurch keine weitere endpunktübergreifende Verzerrung vor. Dies wird im Folgenden begründet:
Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen (Burosumab und Placebo) und wurde anhand des *Interactive Web Response System* (IWRS) durchgeführt. Ursprünglich sollte die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 anhand der Frage 3 *Brief Pain Inventory* (BPI) *Schlimmster Schmerz* des patientenberichteten Fragebogens BPI und der Region erfolgen. Hierfür wurde der Schmerz anhand eines Patiententagebuchs 7 Tage vor der Baseline-Visite sowie am Tag der Visite mit einer verkürzten Form des Fragebogens BPI bestimmt. Die verkürzte Form des Fragebogens enthielt Frage 3-6 der ursprünglichen Version. Da Frage 1 (Vorhandensein von Schmerzen, die sich von Alltagsschmerzen unterscheiden) und Frage 2 (Lokalisation der Schmerzen) nicht mit aufgeführt wurden, erfolgte eine neue Nummerierung der einzelnen Items, so dass Frage 3 (*BPI Schlimmster Schmerz*) als Frage 1 klassifiziert wurde und Frage 5 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz*) als Frage 3. Das für die Stratifizierung verwendete IWRS war jedoch nicht daran angepasst, so dass für die Stratifizierung nicht Frage 1 (*BPI Schlimmster Schmerz*) sondern Frage 3 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 oder > 6,0) verwendet wurde (Anhang 4-E 8b).

Tabelle 4- 82: Nummerierung der Items des BPI-Fragebogens für die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303

Ursprüngliche Nummerierung	Nummerierung im IWRS[a]	*Brief Pain Inventory*
1	-[b]	Die meisten von uns haben von Zeit zu Zeit Schmerzen (z. B. Kopf-schmerzen, Zahnschmerzen, bei Verstauchungen). Hatten Sie heute andere als diese Alltagsschmerzen?
2	-[b]	Schraffieren Sie in nachstehender Zeichnung die Gebiete, in denen Sie Schmerzen haben. Markieren Sie mit "X" die Stelle, die Sie am meisten schmerzt.
3	***1***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **stärksten Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
4	2	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre geringsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:
5	***3***	Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **durchschnittlichen Schmerzen** in den letzten 24 Stunden beschreibt.
6	4	Kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Schmerzen Sie in diesem Moment haben.
7	-[b]	Welche Behandlungen oder Medikamente erhalten Sie gegen Ihre Schmerzen?
8	-[b]	Bitte denken Sie an die vergangenen 24 Stunden. Wieviel Schmerzlinderung haben Sie durch Behandlungen oder Medikamente erfahren? Bitte kreisen Sie die Prozentzahl ein, die am besten die Schmerz-linderung zeigt.
9 A-G	-[b]	Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Schmerzen Sie in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt haben:

Da die Studienteilnehmerrekrutierung bereits stattfand, als der Fehler im IWRS entdeckt wurde, wurde beschlossen mit der Stratifizierung fortzufahren. Dies wurde jedoch als Protokollabweichung im *Electronic Data Capture System* (EDC) dokumentiert. 72,4 % und 27,6 % der Studienteilnehmer wurden anhand der Stratifizierung in die Kategorien *BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 bzw. *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0 eingeteilt. Bezogen auf den ursprünglich geplanten Stratifzierungsfaktor entsprachen 32,8 % bzw. 67,2 % der Studienteilnehmer den Kategorien *BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0

und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0. Bei 60 % der Studienteilnehmer entsprach der durchschnittliche Schmerz (*BPI durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Durchschnittlicher Schmerz* > 6,0) dem schlimmsten Schmerz (*BPI Schlimmster Schmerz* ≤ 6,0 und *BPI Schlimmster Schmerz* > 6,0). Der Pearson Korrelationskoeffizient r zwischen den Gruppen betrug 0,82256 (p < 0,001) und stützt die Annahme, dass der Einfluss der fehlerhaften Stratifizierung minimal ist. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt *Serumphosphat* (mg/dl) und die drei sekundären Endpunkte *BPI Schlimmster Schmerz*, *WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion* durchgeführt 4.2.5.4. Diese Analysen waren den primären Analysen sehr ähnlich und belegen, dass die fehlerhafte Stratifizierung keinen Einfluss auf die Analysen in der Studie hat.
Dies bestätigt somit, dass in der Studie UX023-CL303 keine endpunktübergreifende Verzerrung vorliegt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie UX023-CL303 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte multizentrische Studie der Phase III, die erwachsene XLH-Patienten im Alter von 18-65 Jahren beinhaltet. Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen (Burosumab und Placebo) und wurde anhand des *Interactive Web Response System* (IWRS) durchgeführt. Ursprünglich sollte die Stratifizierung in der Studie UX023-CL303 anhand der Frage 3 *Brief Pain Inventory (BPI) Schlimmster Schmerz* des patientenberichteten Fragebogens BPI und der Region erfolgen. Hierfür wurde der Schmerz anhand eines Patiententagebuchs 7 Tage vor der Baseline-Visite sowie am Tag der Visite mit einer verkürzten Form des Fragebogens BPI bestimmt. Die verkürzte Form des Fragebogens enthielt Frage 3-6 der ursprünglichen Version. Da Frage 1 (Vorhandensein von Schmerzen, die sich von Alltagsschmerzen unterscheiden) und Frage 2 (Lokalisation der Schmerzen) nicht mit aufgeführt wurden, erfolgte eine neue Nummerierung der einzelnen Items, so dass Frage 3 (*BPI Schlimmster Schmerz*) als Frage 1 klassifiziert wurde und Frage 5 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz)* als Frage 3. Das für die Stratifizierung verwendete IWRS war jedoch nicht daran angepasst, so dass für die Stratifizierung nicht Frage 1 (*BPI Schlimmster Schmerz*) sondern Frage 3 (*BPI Durchschnittlicher Schmerz* ≤ 6,0 oder > 6,0) verwendet wurde (Anhang 4-E 8b).
Da die Rekrutierung und Verabreichung der Prüfsubstanz bereits begonnen hatte als der Fehler entdeckt wurde, wurde beschlossen, die Stratifizierung weiterhin anhand des *BPI Durchschnittlichen Schmerzes* (≤ 6,0 oder > 6,0) durchzuführen. Der Stratifizierungsfehler wurde als Protokollabweichung im elektronischen Datenerfassungssystem (EDC) aufgezeichnet. Analysen zeigten, dass 60 % der Studienteilnehmer, unabhängig davon ob es sich um den *BPI Durchschnittlichen* Schmerz oder *BPI Schlimmsten Schmerz* handelt, der gleichen Stratifizierungskategorie zugeordnet worden wären (≤ 6,0 oder > 6,0). Der Pearson Korrelationskoeffizient r zwischen den Gruppen betrug 0,82256 (p < 0,001) und stützt die Annahme, dass der Einfluss der fehlerhaften Stratifizierung minimal ist. Des Weiteren erfolgten Sensitivitätsanalysen des primären und der drei sekundären Wirksamkeitsendpunkte um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, die ebenfalls bestätigten, dass der Fehler in der Stratifizierung zu keiner Verzerrung der Ergebnisse führte. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal, die Prüfärzte und der Sponsor waren während der 24-wöchigen doppelblinden Phase der Studie gegenüber der Behandlung verblindet. **Aufgrund dessen ist bei der vorliegenden Studie von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.**

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: *Serumphosphat-Konzentration*

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Messung der *Serumphosphat-Konzentration* erfolgte in einem zentralen Labor. Das Studienpersonal und Laborpersonal war gegenüber der Behandlung sowie der Laborwerte, deren Veränderungen mit einer Burosumab-Behandlung assoziiert werden konnten, verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten des primären Analysesets wurden für die Auswertungen herangezogen. Hierbei handelt es sich um die Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Prüfsubstanz während der Placebo-kontrollierten Phase erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Verblindung ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte vorhanden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie UX023-CL303 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte multizentrische Studie der Phase III. Die durchgeführten Analysen beinhalteten die ITT-Population und erfolgten nach dem Prinzip der ergebnisunabhängigen Berichterstattung. Der objektive numerische Endpunkt ***Serumphosphat*** weist daher ein **niedriges Verzerrungspotenzial** auf.

Endpunkt: *Brief Pain Inventory*

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des randomisierten, doppelblinden Studiendesigns waren die Prüfärzte, die Studienteilnehmer und das Studienpersonal gegenüber der Zuordnung und der Behandlung der Studienteilnehmer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten des primären Analysesets wurden für die Auswertungen herangezogen. Hierbei handelt es sich um diejenigen Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Prüfsubstanz während der Placebo-kontrollierten Phase erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Verblindung ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte vorhanden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem *BPI*-Fragebogen handelt es sich um einen patientenberichteten Schmerz-spezifischen Fragebogen, in dem die Schmerzintensität abgefragt wird (*BPI Schlimmster Schmerz*, *BPI Geringster Schmerz*, *BPI Durchschnittlicher Schmerz*). Ursprünglich wurde dieser Fragebogen für Krebspatienten entwickelt, ist jedoch mittlerweile auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen wie z. B. bei Patienten mit Arthrose oder Kreuzschmerzen etabliert und stellt ein valides Messinstrument zur Erfassung der Schmerzen bei Patienten mit XLH dar. Der Endpunkt *BPI Schlimmster Schmerz* bezieht sich auf den schlimmsten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden und wird anhand einer Skala von 0-10 ermittelt. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren während der

gesamten Studiendauer gewährleistet. Aufgrund der patientenberichteten Form des Fragebogens und Verblindung des Studienpersonals, der Studienärzte und Studienteilnehmer, liegt somit ein **niedriges Verzerrungspotenzial** des Endpunkts ***Brief Pain Inventory* (*BPI Schlimmster Schmerz, BPI Schmerzintensität* und *BPI Schmerzinterferenz*)** vor.

Endpunkt: ***Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)***

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Studienteilnehmer, das Studienpersonal, der Sponsor als auch der Prüfarzt waren während der gesamten Studiendauer von 24 Wochen bzgl. der Behandlung der Studienteilnehmer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten des primären Analysesets wurden für die Auswertungen herangezogen. Hierbei handelt es sich um diejenigen Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Prüfsubstanz während der Placebo-kontrollierten Phase erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Verblindung ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte vorhanden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der *WOMAC* Fragebogen ist ein patientenberichteter Fragebogen, der die 2 Domänen Physische Funktion (17 Fragen) und *WOMAC Steifheit* (2 Fragen) beinhaltet und sich auf die Einschätzung des Patienten innerhalb der letzten 48 Stunden bezieht. Die Einstufung erfolgt anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala, bei der ein höherer Score eine stärkere Beeinträchtigung indiziert. Etabliert wurde der Fragebogen ursprünglich für Patienten mit Hüft- und Kniearthrose, ist aber auch mittlerweile für XLH validiert [29]. Die Inhaltsvalidität ist anhand der Guidelines von der FDA überprüft und gewährleistet. Während der gesamten Studiendauer erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung unter Einbezug der ITT-Population. Aufgrund der patientenberichteten Form des Fragebogens und Verblindung des Studienpersonals, der Studienärzte und Studienteilnehmer, liegt somit ein **niedriges Verzerrungspotenzial** bei dem Endpunkt ***WOMAC* (*WOMAC Steifheit* und *WOMAC Physische Funktion*)** vor.

Endpunkt: *Brief Fatigue Inventory (BFI)*

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des randomisierten, doppelblinden Studiendesigns waren die Prüfärzte, die Studienteilnehmer und das Studienpersonal gegenüber der Zuordnung und der Behandlung der Studienteilnehmer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten des primären Analysesets wurden für die Auswertungen herangezogen. Hierbei handelt es sich um diejenigen Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Prüfsubstanz während der Placebo-kontrollierten Phase erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Verblindung ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte vorhanden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Fragebogen *Brief Fatigue Inventory* ist ein patientenberichteter Fragebogen, der insgesamt 9 Punkte zur Fatigue beinhaltet und sich auf die Einschätzung des Patienten innerhalb der letzten 24 Stunden bezieht. Die Einstufung erfolgt anhand einer Skala von 0-10, bei der ein höherer Score eine stärkere Beeinträchtigung indiziert. Etabliert wurde der Fragebogen ursprünglich für Krebspatienten, um den Einfluss der Erkrankung und Therapie auf das Level der Fatigue zu evaluieren. Zwischenzeitlich wurde die Validität des Fragebogens auch für Patienten mit Erkrankungen des Muskel-Skelettsystems wie z. B. Rheumatoider Arthritis und Arthrose. Während der gesamten Studiendauer erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung unter Einbezug der ITT-Population. Aufgrund der patientenberichteten Form des Fragebogens und Verblindung des Studienpersonals, der Studienärzte und Studienteilnehmer, liegt somit ein **niedriges Verzerrungspotenzial** bei dem Endpunkt ***Brief Fatigue Inventory* (*BFI Schlimmste Fatigue* und *BFI Globale Fatigue*)** vor.

Endpunkt: ***6-Minuten-Gehdistanz Test (6MWT)***

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des randomisierten, doppelblinden Studiendesigns waren die Prüfärzte, die Studienteilnehmer und das Studienpersonal gegenüber der Zuordnung und der Behandlung der Studienteilnehmer verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten des primären Analysesets wurden für die Auswertungen herangezogen. Hierbei handelt es sich um diejenigen Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Prüfsubstanz während der Placebo-kontrollierten Phase erhielten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Verblindung ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte vorhanden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der *6-Minuten-Gehdistanz Test* (*6MWT*), ist ein objektives Messinstrument zur Evaluation der körperlichen Funktion. Die Patienten mussten innerhalb von 6 Minuten eine vorabgemessene Wegstrecke zurücklegen. Anschließend wurde die zurückgelegte Gesamtdistanz gemessen. Hierfür wurden die Kriterien der *American Thoracic Society Guidelines* als qualitätssichernde Maßnahme berücksichtigt. Die Durchführung erfolgte durch vorab geschulte und lizensierte Physiotherapeuten. Während der gesamten Studiendauer fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung unter Einbezug der ITT-Population statt. Aufgrund der patientenberichteten Form des Fragebogens und Verblindung des Studienpersonals, der Studienärzte und Studienteilnehmer, liegt somit ein **niedriges Verzerrungspotenzial** bei dem Endpunkt ***6MWT*** vor.

Endpunkt: ***Patient Global Impression of Improvement (PGI)***

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des randomisierten, doppelblinden Studiendesigns waren die Prüfärzte, die Studienteilnehmer und das Studienpersonal gegenüber der Zuordnung und der Behandlung der Studienteilnehmer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten des primären Analysesets wurden für die Auswertungen herangezogen. Hierbei handelt es sich um diejenigen Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Prüfsubstanz während der Placebo-kontrollierten Phase erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Verblindung ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte vorhanden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der patientenberichte Fragebogen *Patient Global Impression of Improvement* (*PGI-I*) ist ein weit verbreitetes Messinstrument in klinischen Studien, um die patientenindividuelle Wahrnehmung der Wirksamkeit einer Behandlung auf chronische Schmerzen zu evaluieren. Die wahrgenommene Verbesserung bzw. Verschlechterung wird anhand einer 7-Punkte Skala, die von sehr stark verbessert bis sehr stark verschlechtert reicht, analysiert. Während der gesamten Studiendauer fand eine ergebnisunabhängige Berichterstattung unter Einbezug der ITT-Population statt. Aufgrund der patientenberichteten Form des Fragebogens und Verblindung des Studienpersonals, der Studienärzte und Studienteilnehmer, liegt somit ein **niedriges Verzerrungspotenzial** bei dem Endpunkt ***PGI-I*** vor.

Endpunkt: *Sicherheit*

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des randomisierten, doppelblinden Studiendesigns waren die Prüfärzte, die Studienteilnehmer und das Studienpersonal gegenüber der Zuordnung und der Behandlung der Studienteilnehmer verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten des primären Analysesets wurden für die Auswertungen herangezogen. Hierbei handelt es sich um diejenigen Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Prüfsubstanz während der Placebo-kontrollierten Phase erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Verblindung ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte vorhanden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte multizentrische Phase III-Zulassungsstudie. Sowohl das ITT-Prinzip als auch eine ergebnisunabhängige Berichterstattung wurden umgesetzt. Es sind keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zur Verzerrung der Endpunktergebnisse führen können, gegeben. Entsprechend den Vorgaben des G-BA werden die Nebenwirkungen über die UEs und SUEs sowohl als Gesamtraten als auch aufgeteilt nach SOC und PT dargestellt. Es erfolgte eine Einstufung des kausalen Zusammenhangs der UEs mit der Prüfmedikation sowie des Schweregrads der UEs gemäß der *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Evenst* (NST CTCAE) durch den verantwortlichen Prüfarzt. Aufgrund dessen kann von einem **niedrigen Verzerrungspotenzial** für den Endpunkt ***Sicherheit*** ausgegangen werden.

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Table 1.1.1.9.24

Proportion of Subjects Achieving Mean Serum Phosphorous Levels Above the Lower Limit of Normal (2.5 mg/dL) at the Mid-Point of the Dose Interval, as Averaged Across Dose Cycles Between Baseline and Week 24 - Sensitivity Analysis

Week 24 Analysis

Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	63 (92.6%)	5 (7.6%)
Difference in achievement (KRN23 vs Placebo) - %	85.1%	
Logistic Regression[1]		
Achieved Mean Serum Phosphorus - %	94.9%	8.5%
95% C.I.	85.6%, 98.3%	3.1%, 21.4%
Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	202.021	
95% C.I. of odds ratio	45.880, 889.542	
P-value	<.0001	
RR[3] (95% CI), P-value	12.229 (5.252, 28.479), <.0001	
ARR[3] (95% CI), P-value	202.019 (46.518, 877.344), 0.0000	
ARD[4]		
Difference (95% C.I.)	0.851 (0.762, 0.940)	
P-value	<.0001	

The planned randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Worst Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, planned stratification factor, and age group as independent variables
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPHOS.sas7bdat Program source: t-phos-resp-ARD.sas

Table 1.2.2.9.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness Adjusting for Baseline of BPI Worst Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	68	134
	Mean	61.36	64.71	63.06
	SD, SE	20.770, 2.557	20.253, 2.456	20.500, 1.771
	Median	62.50	62.50	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0

The planned randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Worst Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, region, visit, treatment, planned randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.9.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness Adjusting for Baseline of BPI Worst Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	61.36	64.71	63.06
	SD, SE	20.770, 2.557	20.253, 2.456	20.500, 1.771
	Median	62.50	62.50	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	59.28	54.23	56.72
	SD, SE	19.772, 2.434	25.700, 3.117	23.026, 1.989
	Median	62.50	50.00	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The planned randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Worst Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, region, visit, treatment, planned randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.9.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness Adjusting for Baseline of BPI Worst Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-2.08	-10.48	-6.34
	SD, SE	17.757, 2.186	23.020, 2.792	20.947, 1.810
	Median	0.00	-12.50	0.00
	Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 12.50	-25.00, 12.50
	Min, Max	-37.5, 37.5	-75.0, 37.5	-75.0, 37.5
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-3.58 (2.410)	-11.77 (3.114)	
	95% CI	(-8.30, 1.14)	(-17.88, -5.67)	
	LS Mean Difference (SE)		-8.19 (3.111)	
	95% CI		(-14.29, -2.10)	
	p-value		0.0085	

The planned randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Worst Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, region, visit, treatment, planned randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.9.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness Adjusting for Baseline of BPI Worst Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	65	67	132
	Mean	61.15	64.37	62.78
	SD, SE	20.861, 2.587	20.209, 2.469	20.517, 1.786
	Median	62.50	62.50	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
	Observed			
	n	65	67	132
	Mean	60.38	53.73	57.01
	SD, SE	21.827, 2.707	20.759, 2.536	21.471, 1.869
	Median	62.50	50.00	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
	Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 87.5	12.5, 100.0

The planned randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Worst Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, region, visit, treatment, planned randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.9.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness Adjusting for Baseline of BPI Worst Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	65	67	132
	Mean	-0.77	-10.63	-5.78
	SD, SE	21.749, 2.698	24.450, 2.987	23.596, 2.054
	Median	0.00	-12.50	-12.50
	Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 12.50
	Min, Max	-50.0, 62.5	-75.0, 50.0	-75.0, 62.5
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-2.28 (2.645)	-11.94 (2.659)	
	95% CI	(-7.46, 2.91)	(-17.15, -6.73)	
	LS Mean Difference (SE)		-9.66 (3.297)	
	95% CI		(-16.12, -3.20)	
	p-value		0.0034	
	HedgesG (95% CI)		-0.420 (-0.765; -0.075)	

The planned randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Worst Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, region, visit, treatment, planned randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.91.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	68	134
	Mean	61.36	64.71	63.06
	SD, SE	20.770, 2.557	20.253, 2.456	20.500, 1.771
	Median	62.50	62.50	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0

mBOCF = modified Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed using mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.91.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	61.36	64.71	63.06
	SD, SE	20.770, 2.557	20.253, 2.456	20.500, 1.771
	Median	62.50	62.50	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	59.28	54.23	56.72
	SD, SE	19.772, 2.434	25.700, 3.117	23.026, 1.989
	Median	62.50	50.00	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

mBOCF = modified Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed using mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.91.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-2.08	-10.48	-6.34
	SD, SE	17.757, 2.186	23.020, 2.792	20.947, 1.810
	Median	0.00	-12.50	0.00
	Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 12.50	-25.00, 12.50
	Min, Max	-37.5, 37.5	-75.0, 37.5	-75.0, 37.5
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.90 (2.782)	-7.77 (3.532)	
	95% CI	(-6.36, 4.55)	(-14.70, -0.85)	
	LS Mean Difference (SE)		-6.87 (3.160)	
	95% CI		(-13.06, -0.68)	
	p-value		0.0297	

mBOCF = modified Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed using mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.91.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	61.36	64.71	63.06
	SD, SE	20.770, 2.557	20.253, 2.456	20.500, 1.771
	Median	62.50	62.50	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	60.61	54.23	57.37
	SD, SE	21.733, 2.675	21.007, 2.547	21.526, 1.860
	Median	62.50	50.00	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
	Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 87.5	12.5, 100.0

mBOCF = modified Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed using mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.91.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-0.76	-10.48	-5.69
	SD, SE	21.582, 2.657	24.301, 2.947	23.429, 2.024
	Median	0.00	-12.50	-6.25
	Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 12.50
	Min, Max	-50.0, 62.5	-75.0, 50.0	-75.0, 62.5
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	0.42 (3.110)	-7.77 (3.022)	
	95% CI	(-5.67, 6.52)	(-13.70, -1.85)	
	LS Mean Difference (SE)		-8.20 (3.221)	
	95% CI		(-14.51, -1.88)	
	p-value		0.0110	
	HedgesG (95% CI)		-0.417 (-0.759; -0.075)	

mBOCF = modified Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed using mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.92.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	68	134
	Mean	61.36	64.71	63.06
	SD, SE	20.770, 2.557	20.253, 2.456	20.500, 1.771
	Median	62.50	62.50	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0

LOCF = Last Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.92.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	61.36	64.71	63.06
	SD, SE	20.770, 2.557	20.253, 2.456	20.500, 1.771
	Median	62.50	62.50	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	59.28	54.23	56.72
	SD, SE	19.772, 2.434	25.700, 3.117	23.026, 1.989
	Median	62.50	50.00	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

LOCF = Last Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.92.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-2.08	-10.48	-6.34
	SD, SE	17.757, 2.186	23.020, 2.792	20.947, 1.810
	Median	0.00	-12.50	0.00
	Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 12.50	-25.00, 12.50
	Min, Max	-37.5, 37.5	-75.0, 37.5	-75.0, 37.5
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.90 (2.782)	-7.77 (3.532)	
	95% CI	(-6.36, 4.55)	(-14.70, -0.85)	
	LS Mean Difference (SE)		-6.87 (3.160)	
	95% CI		(-13.06, -0.68)	
	p-value		0.0297	

LOCF = Last Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.92.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	61.36	64.71	63.06
	SD, SE	20.770, 2.557	20.253, 2.456	20.500, 1.771
	Median	62.50	62.50	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	60.61	54.23	57.37
	SD, SE	21.733, 2.675	21.007, 2.547	21.526, 1.860
	Median	62.50	50.00	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
	Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 87.5	12.5, 100.0

LOCF = Last Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.92.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-0.76	-10.48	-5.69
	SD, SE	21.582, 2.657	24.301, 2.947	23.429, 2.024
	Median	0.00	-12.50	-6.25
	Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 12.50
	Min, Max	-50.0, 62.5	-75.0, 50.0	-75.0, 62.5
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	0.42 (3.110)	-7.77 (3.022)	
	95% CI	(-5.67, 6.52)	(-13.70, -1.85)	
	LS Mean Difference (SE)		-8.20 (3.221)	
	95% CI		(-14.51, -1.88)	
	p-value		0.0110	
	HedgesG (95% CI)		-0.417 (-0.759; -0.075)	

LOCF = Last Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.93.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	68	134
	Mean	61.36	64.71	63.06
	SD, SE	20.770, 2.557	20.253, 2.456	20.500, 1.771
	Median	62.50	62.50	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0

BOCF = Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.93.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	61.36	64.71	63.06
	SD, SE	20.770, 2.557	20.253, 2.456	20.500, 1.771
	Median	62.50	62.50	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	59.28	54.23	56.72
	SD, SE	19.772, 2.434	25.700, 3.117	23.026, 1.989
	Median	62.50	50.00	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

BOCF = Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.93.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-2.08	-10.48	-6.34
	SD, SE	17.757, 2.186	23.020, 2.792	20.947, 1.810
	Median	0.00	-12.50	0.00
	Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 12.50	-25.00, 12.50
	Min, Max	-37.5, 37.5	-75.0, 37.5	-75.0, 37.5
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.90 (2.782)	-7.77 (3.532)	
	95% CI	(-6.36, 4.55)	(-14.70, -0.85)	
	LS Mean Difference (SE)		-6.87 (3.160)	
	95% CI		(-13.06, -0.68)	
	p-value		0.0297	

BOCF = Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.93.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	61.36	64.71	63.06
	SD, SE	20.770, 2.557	20.253, 2.456	20.500, 1.771
	Median	62.50	62.50	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
	Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	60.61	54.23	57.37
	SD, SE	21.733, 2.675	21.007, 2.547	21.526, 1.860
	Median	62.50	50.00	62.50
	Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
	Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 87.5	12.5, 100.0

BOCF = Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.2.93.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Stiffness (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-0.76	-10.48	-5.69
	SD, SE	21.582, 2.657	24.301, 2.947	23.429, 2.024
	Median	0.00	-12.50	-6.25
	Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 12.50
	Min, Max	-50.0, 62.5	-75.0, 50.0	-75.0, 62.5
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	0.42 (3.110)	-7.77 (3.022)	
	95% CI	(-5.67, 6.52)	(-13.70, -1.85)	
	LS Mean Difference (SE)		-8.20 (3.221)	
	95% CI		(-14.51, -1.88)	
	p-value		0.0110	
	HedgesG (95% CI)		-0.417 (-0.759; -0.075)	

BOCF = Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-stiff.sas

Table 1.2.3.9.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function Adjusting for Baseline of BPI Worst Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	68	134
	Mean	43.89	50.79	47.40
	SD, SE	19.938, 2.454	19.660, 2.384	20.024, 1.730
	Median	44.12	52.94	47.79
	Q1, Q3	29.41, 60.29	36.76, 64.71	35.29, 61.76
	Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1

The planned randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Worst Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function as the dependent variable, region, visit, treatment, planned randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.9.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function Adjusting for Baseline of BPI Worst Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	43.89	50.79	47.40
	SD, SE	19.938, 2.454	19.660, 2.384	20.024, 1.730
	Median	44.12	52.94	47.79
	Q1, Q3	29.41, 60.29	36.76, 64.71	35.29, 61.76
	Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	40.49	43.23	41.88
	SD, SE	21.386, 2.632	20.311, 2.463	20.814, 1.798
	Median	38.24	42.65	39.71
	Q1, Q3	26.47, 51.47	29.41, 58.82	27.94, 55.88
	Min, Max	2.9, 100.0	4.4, 82.4	2.9, 100.0

The planned randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Worst Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function as the dependent variable, region, visit, treatment, planned randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.9.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function Adjusting for Baseline of BPI Worst Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-3.41	-7.56	-5.52
	SD, SE	14.047, 1.729	11.358, 1.377	12.875, 1.112
	Median	-2.21	-6.62	-4.41
	Q1, Q3	-10.29, 5.88	-12.50, 1.47	-11.76, 2.94
	Min, Max	-41.2, 26.5	-42.6, 10.3	-42.6, 26.5
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.90 (2.466)	-4.20 (1.897)	
	95% CI	(-5.73, 3.94)	(-7.92, -0.48)	
	LS Mean Difference (SE)		-3.30 (2.242)	
	95% CI		(-7.70, 1.09)	
	p-value		0.1409	

The planned randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Worst Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function as the dependent variable, region, visit, treatment, planned randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.9.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function Adjusting for Baseline of BPI Worst Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	65	66	131
	Mean	43.62	50.33	47.00
	SD, SE	19.967, 2.477	19.336, 2.380	19.863, 1.735
	Median	44.12	52.94	47.06
	Q1, Q3	29.41, 58.82	36.76, 64.71	33.82, 61.76
	Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
	Observed			
	n	65	66	131
	Mean	42.65	43.43	43.04
	SD, SE	22.760, 2.823	19.507, 2.401	21.106, 1.844
	Median	39.71	43.38	41.18
	Q1, Q3	27.94, 55.88	29.41, 60.29	29.41, 57.35
	Min, Max	1.5, 98.5	5.9, 83.8	1.5, 98.5

The planned randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Worst Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function as the dependent variable, region, visit, treatment, planned randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.9.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function Adjusting for Baseline of BPI Worst Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	65	66	131
	Mean	-0.97	-6.90	-3.96
	SD, SE	14.718, 1.826	15.322, 1.886	15.260, 1.333
	Median	0.00	-5.88	-4.41
	Q1, Q3	-10.29, 7.35	-14.71, 0.09	-13.24, 4.41
	Min, Max	-29.4, 41.2	-47.1, 55.9	-47.1, 55.9
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	1.57 (2.512)	-3.55 (2.320)	
	95% CI	(-3.36, 6.49)	(-8.10, 0.99)	
	LS Mean Difference (SE)		-5.12 (2.475)	
	95% CI		(-9.97, -0.27)	
	p-value		0.0386	
	HedgesG (95% CI)		-0.389 (-0.735; -0.043)	

The planned randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Worst Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function as the dependent variable, region, visit, treatment, planned randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.91.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	68	134
	Mean	43.89	50.79	47.40
	SD, SE	19.938, 2.454	19.660, 2.384	20.024, 1.730
	Median	44.12	52.94	47.79
	Q1, Q3	29.41, 60.29	36.76, 64.71	35.29, 61.76
	Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1

mBOCF = modified Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.91.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	43.89	50.79	47.40
	SD, SE	19.938, 2.454	19.660, 2.384	20.024, 1.730
	Median	44.12	52.94	47.79
	Q1, Q3	29.41, 60.29	36.76, 64.71	35.29, 61.76
	Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	40.49	43.23	41.88
	SD, SE	21.386, 2.632	20.311, 2.463	20.814, 1.798
	Median	38.24	42.65	39.71
	Q1, Q3	26.47, 51.47	29.41, 58.82	27.94, 55.88
	Min, Max	2.9, 100.0	4.4, 82.4	2.9, 100.0

mBOCF = modified Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.91.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-3.41	-7.56	-5.52
	SD, SE	14.047, 1.729	11.358, 1.377	12.875, 1.112
	Median	-2.21	-6.62	-4.41
	Q1, Q3	-10.29, 5.88	-12.50, 1.47	-11.76, 2.94
	Min, Max	-41.2, 26.5	-42.6, 10.3	-42.6, 26.5
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.70 (2.632)	-3.78 (2.071)	
	95% CI	(-5.85, 4.46)	(-7.84, 0.28)	
	LS Mean Difference (SE)		-3.09 (2.234)	
	95% CI		(-7.46, 1.29)	
	p-value		0.1672	

mBOCF = modified Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.91.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	43.89	50.79	47.40
	SD, SE	19.938, 2.454	19.660, 2.384	20.024, 1.730
	Median	44.12	52.94	47.79
	Q1, Q3	29.41, 60.29	36.76, 64.71	35.29, 61.76
	Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	42.96	43.90	43.44
	SD, SE	22.726, 2.797	19.628, 2.380	21.136, 1.826
	Median	39.71	43.38	41.18
	Q1, Q3	27.94, 57.35	29.41, 60.29	29.41, 58.82
	Min, Max	1.5, 98.5	5.9, 83.8	1.5, 98.5

mBOCF = modified Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.91.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-0.94	-6.89	-3.96
	SD, SE	14.607, 1.798	15.135, 1.835	15.120, 1.306
	Median	0.00	-5.88	-3.68
	Q1, Q3	-10.29, 7.35	-14.71, 0.05	-13.24, 4.41
	Min, Max	-29.4, 41.2	-47.1, 55.9	-47.1, 55.9
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	1.78 (2.704)	-3.11 (2.517)	
	95% CI	(-3.52, 7.08)	(-8.04, 1.83)	
	LS Mean Difference (SE)		-4.89 (2.445)	
	95% CI		(-9.68, -0.09)	
	p-value		0.0457	
	HedgesG (95% CI)		-0.395 (-0.737; -0.053)	

mBOCF = modified Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.92.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	68	134
	Mean	43.89	50.79	47.40
	SD, SE	19.938, 2.454	19.660, 2.384	20.024, 1.730
	Median	44.12	52.94	47.79
	Q1, Q3	29.41, 60.29	36.76, 64.71	35.29, 61.76
	Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1

LOCF = Last Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.92.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	43.89	50.79	47.40
	SD, SE	19.938, 2.454	19.660, 2.384	20.024, 1.730
	Median	44.12	52.94	47.79
	Q1, Q3	29.41, 60.29	36.76, 64.71	35.29, 61.76
	Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	40.49	43.23	41.88
	SD, SE	21.386, 2.632	20.311, 2.463	20.814, 1.798
	Median	38.24	42.65	39.71
	Q1, Q3	26.47, 51.47	29.41, 58.82	27.94, 55.88
	Min, Max	2.9, 100.0	4.4, 82.4	2.9, 100.0

LOCF = Last Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.92.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-3.41	-7.56	-5.52
	SD, SE	14.047, 1.729	11.358, 1.377	12.875, 1.112
	Median	-2.21	-6.62	-4.41
	Q1, Q3	-10.29, 5.88	-12.50, 1.47	-11.76, 2.94
	Min, Max	-41.2, 26.5	-42.6, 10.3	-42.6, 26.5
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.70 (2.632)	-3.78 (2.071)	
	95% CI	(-5.85, 4.46)	(-7.84, 0.28)	
	LS Mean Difference (SE)		-3.09 (2.234)	
	95% CI		(-7.46, 1.29)	
	p-value		0.1672	

LOCF = Last Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.92.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	43.89	50.79	47.40
	SD, SE	19.938, 2.454	19.660, 2.384	20.024, 1.730
	Median	44.12	52.94	47.79
	Q1, Q3	29.41, 60.29	36.76, 64.71	35.29, 61.76
	Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	42.96	43.90	43.44
	SD, SE	22.726, 2.797	19.628, 2.380	21.136, 1.826
	Median	39.71	43.38	41.18
	Q1, Q3	27.94, 57.35	29.41, 60.29	29.41, 58.82
	Min, Max	1.5, 98.5	5.9, 83.8	1.5, 98.5

LOCF = Last Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.92.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-0.94	-6.89	-3.96
	SD, SE	14.607, 1.798	15.135, 1.835	15.120, 1.306
	Median	0.00	-5.88	-3.68
	Q1, Q3	-10.29, 7.35	-14.71, 0.05	-13.24, 4.41
	Min, Max	-29.4, 41.2	-47.1, 55.9	-47.1, 55.9
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	1.78 (2.704)	-3.11 (2.517)	
	95% CI	(-3.52, 7.08)	(-8.04, 1.83)	
	LS Mean Difference (SE)		-4.89 (2.445)	
	95% CI		(-9.68, -0.09)	
	p-value		0.0457	
	HedgesG (95% CI)		-0.395 (-0.737; -0.053)	

LOCF = Last Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.93.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	68	134
	Mean	43.89	50.79	47.40
	SD, SE	19.938, 2.454	19.660, 2.384	20.024, 1.730
	Median	44.12	52.94	47.79
	Q1, Q3	29.41, 60.29	36.76, 64.71	35.29, 61.76
	Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1

BOCF = Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.93.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	43.89	50.79	47.40
	SD, SE	19.938, 2.454	19.660, 2.384	20.024, 1.730
	Median	44.12	52.94	47.79
	Q1, Q3	29.41, 60.29	36.76, 64.71	35.29, 61.76
	Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	40.49	43.23	41.88
	SD, SE	21.386, 2.632	20.311, 2.463	20.814, 1.798
	Median	38.24	42.65	39.71
	Q1, Q3	26.47, 51.47	29.41, 58.82	27.94, 55.88
	Min, Max	2.9, 100.0	4.4, 82.4	2.9, 100.0

BOCF = Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.93.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-3.41	-7.56	-5.52
	SD, SE	14.047, 1.729	11.358, 1.377	12.875, 1.112
	Median	-2.21	-6.62	-4.41
	Q1, Q3	-10.29, 5.88	-12.50, 1.47	-11.76, 2.94
	Min, Max	-41.2, 26.5	-42.6, 10.3	-42.6, 26.5
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.66 (2.628)	-3.78 (2.072)	
	95% CI	(-5.81, 4.49)	(-7.84, 0.28)	
	LS Mean Difference (SE)		-3.12 (2.233)	
	95% CI		(-7.49, 1.26)	
	p-value		0.1628	

BOCF = Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.93.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	43.89	50.79	47.40
	SD, SE	19.938, 2.454	19.660, 2.384	20.024, 1.730
	Median	44.12	52.94	47.79
	Q1, Q3	29.41, 60.29	36.76, 64.71	35.29, 61.76
	Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	42.94	44.10	43.53
	SD, SE	22.707, 2.795	20.017, 2.427	21.311, 1.841
	Median	39.71	43.38	41.18
	Q1, Q3	27.94, 57.35	29.41, 60.29	29.41, 58.82
	Min, Max	1.5, 98.5	5.9, 89.7	1.5, 98.5

BOCF = Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.3.93.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in WOMAC Physical Function (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-0.96	-6.69	-3.87
	SD, SE	14.605, 1.798	15.137, 1.836	15.098, 1.304
	Median	0.00	-5.88	-2.94
	Q1, Q3	-10.29, 7.35	-14.71, 0.05	-13.24, 4.41
	Min, Max	-29.4, 41.2	-47.1, 55.9	-47.1, 55.9
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	1.79 (2.699)	-2.91 (2.530)	
	95% CI	(-3.50, 7.08)	(-7.87, 2.05)	
	LS Mean Difference (SE)		-4.70 (2.450)	
	95% CI		(-9.50, 0.10)	
	p-value		0.0551	
	HedgesG (95% CI)		-0.380 (-0.722; -0.039)	

BOCF = Baseline Observation Carried Forward.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical function imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment, actual
randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical function as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC.sas7bdat Program source: t-womac-pf.sas

Table 1.2.4.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in Pain Score of WOMAC (Primary Analysis Set)
24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	67	133
	Mean	47.95	50.67	49.32
	SD, SE	15.541, 1.913	18.005, 2.200	16.819, 1.458
	Median	45.00	55.00	50.00
	Q1, Q3	40.00, 60.00	35.00, 60.00	40.00, 60.00
	Min, Max	10.0, 90.0	10.0, 100.0	10.0, 100.0

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Pain Score as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Pain Score as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC_WK96_303.sas7bdat Program source: t-pain-total.sas

Table 1.2.4.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in Pain Score of WOMAC (Primary Analysis Set)
24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	67	133
	Mean	47.95	50.67	49.32
	SD, SE	15.541, 1.913	18.005, 2.200	16.819, 1.458
	Median	45.00	55.00	50.00
	Q1, Q3	40.00, 60.00	35.00, 60.00	40.00, 60.00
	Min, Max	10.0, 90.0	10.0, 100.0	10.0, 100.0
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	43.94	43.53	43.73
	SD, SE	17.640, 2.171	18.609, 2.257	18.071, 1.561
	Median	45.00	40.00	45.00
	Q1, Q3	30.00, 55.00	30.00, 60.00	30.00, 60.00
	Min, Max	5.0, 90.0	5.0, 90.0	5.0, 90.0

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Pain Score as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Pain Score as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC_WK96_303.sas7bdat Program source: t-pain-total.sas

Table 1.2.4.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in Pain Score of WOMAC (Primary Analysis Set)
24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	67	133
	Mean	-4.02	-7.09	-5.56
	SD, SE	14.577, 1.794	13.985, 1.708	14.311, 1.241
	Median	-5.00	-5.00	-5.00
	Q1, Q3	-15.00, 5.00	-15.00, 5.00	-15.00, 5.00
	Min, Max	-35.0, 30.0	-50.0, 20.0	-50.0, 30.0
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-4.26 (2.673)	-7.34 (2.329)	
	95% CI	(-9.50, 0.97)	(-11.91, -2.78)	
	LS Mean Difference (SE)		-3.08 (2.235)	
	95% CI		(-7.46, 1.30)	
	p-value		0.1682	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Pain Score as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Pain Score as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC_WK96_303.sas7bdat Program source: t-pain-total.sas

Table 1.2.4.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in Pain Score of WOMAC (Primary Analysis Set)
24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	65	66	131
	Mean	47.62	50.08	48.85
	SD, SE	15.414, 1.912	17.464, 2.150	16.462, 1.438
	Median	45.00	55.00	50.00
	Q1, Q3	40.00, 55.00	35.00, 60.00	40.00, 60.00
	Min, Max	10.0, 90.0	10.0, 100.0	10.0, 100.0
	Observed			
	n	65	67	132
	Mean	45.23	43.36	44.28
	SD, SE	18.380, 2.280	17.109, 2.090	17.703, 1.541
	Median	45.00	40.00	45.00
	Q1, Q3	30.00, 55.00	35.00, 55.00	32.50, 55.00
	Min, Max	10.0, 100.0	5.0, 85.0	5.0, 100.0

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Pain Score as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Pain Score as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC_WK96_303.sas7bdat Program source: t-pain-total.sas

Table 1.2.4.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in Pain Score of WOMAC (Primary Analysis Set)
24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	65	66	131
	Mean	-2.38	-6.67	-4.54
	SD, SE	15.515, 1.924	17.614, 2.168	16.681, 1.457
	Median	0.00	-5.00	0.00
	Q1, Q3	-15.00, 5.00	-15.00, 5.00	-15.00, 5.00
	Min, Max	-35.0, 35.0	-50.0, 50.0	-50.0, 50.0
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-2.77 (2.750)	-7.14 (2.544)	
	95% CI	(-8.16, 2.62)	(-12.12, -2.15)	
	LS Mean Difference (SE)		-4.37 (2.533)	
	95% CI		(-9.33, 0.60)	
	p-value		0.0848	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Pain Score as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Pain Score as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC_WK96_303.sas7bdat Program source: t-pain-total.sas

Table 1.2.5.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in Total Score of WOMAC (Primary Analysis Set)
24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	67	133
	Mean	46.20	51.88	49.06
	SD, SE	17.733, 2.183	18.402, 2.248	18.229, 1.581
	Median	46.88	53.13	50.00
	Q1, Q3	36.46, 59.38	39.58, 63.54	38.54, 62.50
	Min, Max	6.3, 92.7	11.5, 93.8	6.3, 93.8

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Total Score as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Total Score as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC_WK96_303.sas7bdat Program source: t-pain-total.sas

Table 1.2.5.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in Total Score of WOMAC (Primary Analysis Set)
24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	67	133
	Mean	46.20	51.88	49.06
	SD, SE	17.733, 2.183	18.402, 2.248	18.229, 1.581
	Median	46.88	53.13	50.00
	Q1, Q3	36.46, 59.38	39.58, 63.54	38.54, 62.50
	Min, Max	6.3, 92.7	11.5, 93.8	6.3, 93.8
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	42.77	44.21	43.50
	SD, SE	18.988, 2.337	19.457, 2.360	19.169, 1.656
	Median	41.67	43.23	42.71
	Q1, Q3	32.29, 53.13	30.73, 59.38	31.25, 57.29
	Min, Max	8.3, 95.8	5.2, 84.4	5.2, 95.8

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Total Score as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Total Score as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC_WK96_303.sas7bdat Program source: t-pain-total.sas

Table 1.2.5.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in Total Score of WOMAC (Primary Analysis Set)
24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	67	133
	Mean	-3.42	-7.79	-5.62
	SD, SE	12.462, 1.534	11.567, 1.413	12.173, 1.056
	Median	-3.65	-7.29	-4.17
	Q1, Q3	-9.38, 4.17	-13.54, 1.04	-12.50, 3.13
	Min, Max	-39.6, 21.9	-43.8, 11.5	-43.8, 21.9
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-1.40 (2.210)	-5.18 (1.810)	
	95% CI	(-5.73, 2.93)	(-8.73, -1.64)	
	LS Mean Difference (SE)		-3.78 (2.067)	
	95% CI		(-7.83, 0.27)	
	p-value		0.0673	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Total Score as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Total Score as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC_WK96_303.sas7bdat Program source: t-pain-total.sas

Table 1.2.5.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in Total Score of WOMAC (Primary Analysis Set)
24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	65	66	131
	Mean	45.91	51.31	48.63
	SD, SE	17.720, 2.198	17.935, 2.208	17.965, 1.570
	Median	46.88	52.60	48.96
	Q1, Q3	36.46, 58.33	39.58, 62.50	37.50, 62.50
	Min, Max	6.3, 92.7	11.5, 93.8	6.3, 93.8
	Observed			
	n	65	67	132
	Mean	44.66	43.92	44.29
	SD, SE	20.769, 2.576	17.783, 2.173	19.240, 1.675
	Median	41.67	43.75	41.67
	Q1, Q3	31.25, 58.33	30.21, 57.29	30.21, 57.81
	Min, Max	5.2, 97.9	8.3, 84.4	5.2, 97.9

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Total Score as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Total Score as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC_WK96_303.sas7bdat Program source: t-pain-total.sas

Table 1.2.5.24
Summary and Analysis of Change from Baseline to Week 24 in Total Score of WOMAC (Primary Analysis Set)
24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	65	66	131
	Mean	-1.25	-7.59	-4.44
	SD, SE	13.659, 1.694	15.072, 1.855	14.682, 1.283
	Median	0.00	-6.25	-4.17
	Q1, Q3	-10.42, 5.21	-14.58, 0.00	-13.54, 3.13
	Min, Max	-28.1, 34.4	-42.7, 54.2	-42.7, 54.2
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	0.77 (2.324)	-5.09 (2.137)	
	95% CI	(-3.79, 5.32)	(-9.28, -0.90)	
	LS Mean Difference (SE)		-5.85 (2.319)	
	95% CI		(-10.40, -1.31)	
	p-value		0.0116	
	HedgesG (95% CI)		-0.435 (-0.781, -0.088)	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Total Score as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Total Score as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADWOMAC_WK96_303.sas7bdat Program source: t-pain-total.sas

Table 1.2.1.9.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain Adjusting for Baseline of BPI Average Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	68	134
	Mean	6.54	6.81	6.68
	SD, SE	1.433, 0.176	1.308, 0.159	1.372, 0.119
	Median	6.50	7.13	6.79
	Q1, Q3	5.75, 7.50	6.19, 7.81	5.88, 7.63
	Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.9	3.0, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI Worst Pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Average Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.9.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain Adjusting for Baseline of BPI Average Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	6.54	6.81	6.68
	SD, SE	1.433, 0.176	1.308, 0.159	1.372, 0.119
	Median	6.50	7.13	6.79
	Q1, Q3	5.75, 7.50	6.19, 7.81	5.88, 7.63
	Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.9	3.0, 9.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	6.03	5.99	6.01
	SD, SE	1.955, 0.241	1.762, 0.214	1.852, 0.160
	Median	6.40	6.38	6.38
	Q1, Q3	4.63, 7.25	5.00, 7.38	4.75, 7.38
	Min, Max	0.6, 9.9	1.9, 9.6	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI Worst Pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Average Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.9.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain Adjusting for Baseline of BPI Average Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-0.52	-0.82	-0.67
	SD, SE	1.561, 0.192	1.462, 0.177	1.513, 0.131
	Median	-0.31	-0.45	-0.38
	Q1, Q3	-1.75, 0.50	-1.23, 0.00	-1.29, 0.25
	Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.4	-6.1, 2.4
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.38 (0.207)	-0.63 (0.194)	
	95% CI	(-0.79, 0.03)	(-1.01, -0.25)	
	LS Mean Difference (SE)		-0.25 (0.249)	
	95% CI		(-0.74, 0.24)	
	p-value		0.3093	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI Worst Pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Average Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.9.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain Adjusting for Baseline of BPI Average Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	65	67	132
	Mean	6.51	6.80	6.66
	SD, SE	1.417, 0.176	1.316, 0.161	1.369, 0.119
	Median	6.50	7.13	6.75
	Q1, Q3	5.75, 7.50	6.13, 7.88	5.88, 7.63
	Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.9	3.0, 9.1
	Observed			
	n	65	67	132
	Mean	6.09	5.82	5.95
	SD, SE	2.013, 0.250	1.916, 0.234	1.961, 0.171
	Median	6.25	6.00	6.13
	Q1, Q3	4.63, 7.50	4.38, 7.50	4.63, 7.50
	Min, Max	0.4, 9.9	2.1, 9.3	0.4, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI Worst Pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Average Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.9.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain Adjusting for Baseline of BPI Average Pain - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	65	67	132
	Mean	-0.42	-0.98	-0.70
	SD, SE	1.759, 0.218	1.564, 0.191	1.680, 0.146
	Median	-0.50	-0.75	-0.63
	Q1, Q3	-1.21, 0.50	-1.75, 0.13	-1.60, 0.25
	Min, Max	-4.9, 4.3	-5.9, 1.6	-5.9, 4.3
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.32 (0.222)	-0.79 (0.211)	
	95% CI	(-0.76, 0.11)	(-1.20, -0.37)	
	LS Mean Difference (SE)		-0.46 (0.275)	
	95% CI		(-1.00, 0.08)	
	p-value		0.0919	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI Worst Pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Average Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.91.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	68	134
	Mean	6.54	6.81	6.68
	SD, SE	1.433, 0.176	1.308, 0.159	1.372, 0.119
	Median	6.50	7.13	6.79
	Q1, Q3	5.75, 7.50	6.19, 7.81	5.88, 7.63
	Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.9	3.0, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed using mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.91.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	6.54	6.81	6.68
	SD, SE	1.433, 0.176	1.308, 0.159	1.372, 0.119
	Median	6.50	7.13	6.79
	Q1, Q3	5.75, 7.50	6.19, 7.81	5.88, 7.63
	Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.9	3.0, 9.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	6.03	5.99	6.01
	SD, SE	1.955, 0.241	1.762, 0.214	1.852, 0.160
	Median	6.40	6.38	6.38
	Q1, Q3	4.63, 7.25	5.00, 7.38	4.75, 7.38
	Min, Max	0.6, 9.9	1.9, 9.6	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed using mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.91.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-0.52	-0.82	-0.67
	SD, SE	1.561, 0.192	1.462, 0.177	1.513, 0.131
	Median	-0.31	-0.45	-0.38
	Q1, Q3	-1.75, 0.50	-1.23, 0.00	-1.29, 0.25
	Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.4	-6.1, 2.4
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.38 (0.207)	-0.63 (0.195)	
	95% CI	(-0.79, 0.02)	(-1.02, -0.25)	
	LS Mean Difference (SE)		-0.25 (0.250)	
	95% CI		(-0.74, 0.24)	
	p-value		0.3119	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed using mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.91.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	6.54	6.81	6.68
	SD, SE	1.433, 0.176	1.308, 0.159	1.372, 0.119
	Median	6.50	7.13	6.79
	Q1, Q3	5.75, 7.50	6.19, 7.81	5.88, 7.63
	Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.9	3.0, 9.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	6.07	5.84	5.95
	SD, SE	2.005, 0.247	1.907, 0.231	1.952, 0.169
	Median	6.25	6.06	6.13
	Q1, Q3	4.63, 7.50	4.38, 7.44	4.63, 7.50
	Min, Max	0.4, 9.9	2.1, 9.3	0.4, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed using mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.91.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (mBOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-0.48	-0.97	-0.73
	SD, SE	1.800, 0.222	1.554, 0.188	1.691, 0.146
	Median	-0.50	-0.75	-0.63
	Q1, Q3	-1.38, 0.50	-1.75, 0.13	-1.63, 0.25
	Min, Max	-4.9, 4.3	-5.9, 1.6	-5.9, 4.3
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.34 (0.223)	-0.78 (0.211)	
	95% CI	(-0.78, 0.10)	(-1.20, -0.37)	
	LS Mean Difference (SE)		-0.44 (0.275)	
	95% CI		(-0.98, 0.10)	
	p-value		0.1085	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed using mBOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.92.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	68	134
	Mean	6.54	6.81	6.68
	SD, SE	1.433, 0.176	1.308, 0.159	1.372, 0.119
	Median	6.50	7.13	6.79
	Q1, Q3	5.75, 7.50	6.19, 7.81	5.88, 7.63
	Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.9	3.0, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.92.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	6.54	6.81	6.68
	SD, SE	1.433, 0.176	1.308, 0.159	1.372, 0.119
	Median	6.50	7.13	6.79
	Q1, Q3	5.75, 7.50	6.19, 7.81	5.88, 7.63
	Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.9	3.0, 9.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	6.03	5.99	6.01
	SD, SE	1.955, 0.241	1.762, 0.214	1.852, 0.160
	Median	6.40	6.38	6.38
	Q1, Q3	4.63, 7.25	5.00, 7.38	4.75, 7.38
	Min, Max	0.6, 9.9	1.9, 9.6	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.92.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-0.52	-0.82	-0.67
	SD, SE	1.561, 0.192	1.462, 0.177	1.513, 0.131
	Median	-0.31	-0.45	-0.38
	Q1, Q3	-1.75, 0.50	-1.23, 0.00	-1.29, 0.25
	Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.4	-6.1, 2.4
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.38 (0.207)	-0.63 (0.195)	
	95% CI	(-0.79, 0.02)	(-1.02, -0.25)	
	LS Mean Difference (SE)		-0.25 (0.250)	
	95% CI		(-0.74, 0.24)	
	p-value		0.3119	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.92.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	6.54	6.81	6.68
	SD, SE	1.433, 0.176	1.308, 0.159	1.372, 0.119
	Median	6.50	7.13	6.79
	Q1, Q3	5.75, 7.50	6.19, 7.81	5.88, 7.63
	Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.9	3.0, 9.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	6.07	5.84	5.95
	SD, SE	2.005, 0.247	1.907, 0.231	1.952, 0.169
	Median	6.25	6.06	6.13
	Q1, Q3	4.63, 7.50	4.38, 7.44	4.63, 7.50
	Min, Max	0.4, 9.9	2.1, 9.3	0.4, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.92.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (LOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-0.48	-0.97	-0.73
	SD, SE	1.800, 0.222	1.554, 0.188	1.691, 0.146
	Median	-0.50	-0.75	-0.63
	Q1, Q3	-1.38, 0.50	-1.75, 0.13	-1.63, 0.25
	Min, Max	-4.9, 4.3	-5.9, 1.6	-5.9, 4.3
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.34 (0.223)	-0.78 (0.211)	
	95% CI	(-0.78, 0.10)	(-1.20, -0.37)	
	LS Mean Difference (SE)		-0.44 (0.275)	
	95% CI		(-0.98, 0.10)	
	p-value		0.1085	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed as LOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.93.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Baseline	n	66	68	134
	Mean	6.54	6.81	6.68
	SD, SE	1.433, 0.176	1.308, 0.159	1.372, 0.119
	Median	6.50	7.13	6.79
	Q1, Q3	5.75, 7.50	6.19, 7.81	5.88, 7.63
	Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.9	3.0, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.93.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	6.54	6.81	6.68
	SD, SE	1.433, 0.176	1.308, 0.159	1.372, 0.119
	Median	6.50	7.13	6.79
	Q1, Q3	5.75, 7.50	6.19, 7.81	5.88, 7.63
	Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.9	3.0, 9.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	6.03	5.99	6.01
	SD, SE	1.955, 0.241	1.762, 0.214	1.852, 0.160
	Median	6.40	6.38	6.38
	Q1, Q3	4.63, 7.25	5.00, 7.38	4.75, 7.38
	Min, Max	0.6, 9.9	1.9, 9.6	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.93.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 12	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-0.52	-0.82	-0.67
	SD, SE	1.561, 0.192	1.462, 0.177	1.513, 0.131
	Median	-0.31	-0.45	-0.38
	Q1, Q3	-1.75, 0.50	-1.23, 0.00	-1.29, 0.25
	Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.4	-6.1, 2.4
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.38 (0.207)	-0.64 (0.194)	
	95% CI	(-0.79, 0.02)	(-1.02, -0.26)	
	LS Mean Difference (SE)		-0.26 (0.249)	
	95% CI		(-0.74, 0.23)	
	p-value		0.3013	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.93.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	6.54	6.81	6.68
	SD, SE	1.433, 0.176	1.308, 0.159	1.372, 0.119
	Median	6.50	7.13	6.79
	Q1, Q3	5.75, 7.50	6.19, 7.81	5.88, 7.63
	Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.9	3.0, 9.1
	Observed			
	n	66	68	134
	Mean	6.13	5.84	5.98
	SD, SE	2.024, 0.249	1.911, 0.232	1.965, 0.170
	Median	6.25	6.06	6.19
	Q1, Q3	4.63, 7.63	4.38, 7.44	4.63, 7.50
	Min, Max	0.4, 9.9	2.1, 9.3	0.4, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 1.2.1.93.24
Summary and Analysis of change from Baseline to Week 24 in BPI Worst Pain (BOCF) - Sensitivity Analysis
Primary Analysis - 24 Weeks Analysis

Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Week 24	Change from Baseline			
	n	66	68	134
	Mean	-0.42	-0.96	-0.69
	SD, SE	1.746, 0.215	1.557, 0.189	1.669, 0.144
	Median	-0.43	-0.75	-0.56
	Q1, Q3	-1.21, 0.50	-1.75, 0.13	-1.58, 0.25
	Min, Max	-4.9, 4.3	-5.9, 1.6	-5.9, 4.3
	GEE Estimates			
	LS Mean (SE)	-0.28 (0.218)	-0.78 (0.211)	
	95% CI	(-0.71, 0.15)	(-1.20, -0.37)	
	LS Mean Difference (SE)		-0.50 (0.271)	
	95% CI		(-1.03, 0.03)	
	p-value		0.0637	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain imputed as BOCF as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADBPI.sas7bdat Program source: t_bpi.sas

Table 2.2.5.2.1.24.1
Summary and Analysis of Change and Percent Change from Baseline to Week 24 in Serum Phosphorus (mg/dL)
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6		N1	27	17	44
	Baseline	n	27	17	44
		Mean	1.92	2.05	1.97
		SD, SE	0.293, 0.056	0.170, 0.041	0.258, 0.039
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.10	1.90, 2.10	1.85, 2.10
		Min, Max	1.4, 2.4	1.8, 2.4	1.4, 2.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.1
Summary and Analysis of Change and Percent Change from Baseline to Week 24 in Serum Phosphorus (mg/dL)
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	1.92	2.05	1.97
		SD, SE	0.293, 0.056	0.170, 0.041	0.258, 0.039
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.10	1.90, 2.10	1.85, 2.10
		Min, Max	1.4, 2.4	1.8, 2.4	1.4, 2.4
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	2.09	2.82	2.37
		SD, SE	0.350, 0.067	0.711, 0.172	0.627, 0.095
		Median	2.10	2.60	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.30	2.40, 3.10	1.95, 2.60
		Min, Max	1.5, 2.7	1.9, 4.6	1.5, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.1
Summary and Analysis of Change and Percent Change from Baseline to Week 24 in Serum Phosphorus (mg/dL)
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	0.17	0.78	0.40
		SD, SE	0.243, 0.047	0.703, 0.171	0.557, 0.084
		Median	0.20	0.70	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.30	0.50, 1.00	0.10, 0.60
		Min, Max	-0.4, 0.6	-0.3, 2.6	-0.4, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.04 (0.084)	0.69 (0.207)	0.36 (0.131)
		95% CI	(-0.13, 0.20)	(0.28, 1.09)	(0.11, 0.62)
		LS Mean Difference (SE)		0.65 (0.175)	
		95% CI		(0.31, 0.99)	
		p-value		0.0002	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.1
Summary and Analysis of Change and Percent Change from Baseline to Week 24 in Serum Phosphorus (mg/dL)
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	1.92	2.05	1.97
		SD, SE	0.293, 0.056	0.170, 0.041	0.258, 0.039
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.10	1.90, 2.10	1.85, 2.10
		Min, Max	1.4, 2.4	1.8, 2.4	1.4, 2.4
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	2.11	2.58	2.30
		SD, SE	0.342, 0.066	0.391, 0.095	0.425, 0.064
		Median	2.10	2.60	2.30
		Q1, Q3	1.90, 2.40	2.30, 2.80	2.00, 2.60
		Min, Max	1.5, 2.8	2.0, 3.6	1.5, 3.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.1
Summary and Analysis of Change and Percent Change from Baseline to Week 24 in Serum Phosphorus (mg/dL)
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	0.19	0.54	0.33
		SD, SE	0.345, 0.066	0.412, 0.100	0.405, 0.061
		Median	0.20	0.50	0.30
		Q1, Q3	0.10, 0.40	0.40, 0.70	0.10, 0.55
		Min, Max	-0.6, 1.1	0.0, 1.6	-0.6, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.06 (0.084)	0.45 (0.146)	0.26 (0.105)
		95% CI	(-0.10, 0.23)	(0.16, 0.73)	(0.05, 0.46)
		LS Mean Difference (SE)		0.38 (0.111)	
		95% CI		(0.17, 0.60)	
		p-value		0.0005	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.1
Summary and Analysis of Change and Percent Change from Baseline to Week 24 in Serum Phosphorus (mg/dL)
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6		N1	39	51	90
	Baseline	n	39	51	90
		Mean	1.92	2.03	1.98
		SD, SE	0.334, 0.054	0.338, 0.047	0.339, 0.036
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.60, 2.20	1.80, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 3.0	1.3, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.1
Summary and Analysis of Change and Percent Change from Baseline to Week 24 in Serum Phosphorus (mg/dL)
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	37	51	88
		Mean	1.91	2.03	1.98
		SD, SE	0.329, 0.054	0.338, 0.047	0.338, 0.036
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.60, 2.20	1.80, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	37	51	88
		Mean	2.03	2.63	2.38
		SD, SE	0.364, 0.060	0.515, 0.072	0.544, 0.058
		Median	2.00	2.50	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.20	2.30, 2.90	2.00, 2.70
		Min, Max	1.4, 2.8	1.5, 4.2	1.4, 4.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.1
Summary and Analysis of Change and Percent Change from Baseline to Week 24 in Serum Phosphorus (mg/dL)
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	51	88
		Mean	0.12	0.60	0.40
		SD, SE	0.328, 0.054	0.454, 0.064	0.469, 0.050
		Median	0.10	0.60	0.40
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.30, 0.90	0.05, 0.70
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.2, 1.7	-0.5, 1.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.07 (0.086)	0.48 (0.090)	0.21 (0.078)
		95% CI	(-0.24, 0.10)	(0.31, 0.66)	(0.05, 0.36)
		LS Mean Difference (SE)		0.56 (0.081)	
		95% CI		(0.40, 0.71)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.1
Summary and Analysis of Change and Percent Change from Baseline to Week 24 in Serum Phosphorus (mg/dL)
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	1.92	2.03	1.98
		SD, SE	0.334, 0.054	0.338, 0.047	0.339, 0.036
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.60, 2.20	1.80, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	39	51	90
		Mean	2.04	2.51	2.30
		SD, SE	0.345, 0.055	0.465, 0.065	0.477, 0.050
		Median	2.00	2.50	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.20, 2.80	2.00, 2.50
		Min, Max	1.3, 2.7	1.6, 3.7	1.3, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.1
Summary and Analysis of Change and Percent Change from Baseline to Week 24 in Serum Phosphorus (mg/dL)
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	0.12	0.48	0.32
		SD, SE	0.347, 0.056	0.392, 0.055	0.413, 0.044
		Median	0.00	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.20, 0.70	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.4, 1.0	-0.4, 1.5	-0.4, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.07 (0.084)	0.36 (0.086)	0.14 (0.077)
		95% CI	(-0.24, 0.09)	(0.19, 0.53)	(-0.01, 0.29)
		LS Mean Difference (SE)		0.43 (0.073)	
		95% CI		(0.29, 0.57)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6		N1	49	48	97
	Baseline	n	49	48	97
		Mean	1.89	1.99	1.94
		SD, SE	0.312, 0.045	0.296, 0.043	0.307, 0.031
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.70, 2.10	1.80, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 2.7	1.3, 2.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	48	48	96
		Mean	1.89	1.99	1.94
		SD, SE	0.315, 0.046	0.296, 0.043	0.308, 0.031
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.65, 2.15	1.80, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 2.7	1.3, 2.7
		Observed			
		n	48	48	96
		Mean	2.05	2.64	2.34
		SD, SE	0.374, 0.054	0.557, 0.080	0.557, 0.057
		Median	2.00	2.55	2.30
		Q1, Q3	1.70, 2.30	2.30, 2.90	2.00, 2.60
		Min, Max	1.4, 2.8	1.5, 4.6	1.4, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	48	48	96
		Mean	0.16	0.65	0.40
		SD, SE	0.265, 0.038	0.552, 0.080	0.495, 0.051
		Median	0.15	0.60	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.30	0.30, 0.95	0.10, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.6	-0.3, 2.6	-0.5, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.01 (0.069)	0.55 (0.102)	0.28 (0.076)
		95% CI	(-0.13, 0.14)	(0.35, 0.75)	(0.13, 0.43)
		LS Mean Difference (SE)		0.54 (0.086)	
		95% CI		(0.37, 0.71)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	1.89	1.99	1.94
		SD, SE	0.312, 0.045	0.296, 0.043	0.307, 0.031
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.70, 2.10	1.80, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 2.7	1.3, 2.7
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	2.03	2.51	2.26
		SD, SE	0.366, 0.052	0.425, 0.061	0.461, 0.047
		Median	2.00	2.50	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.20, 2.80	2.00, 2.50
		Min, Max	1.3, 2.8	1.6, 3.7	1.3, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	0.14	0.51	0.32
		SD, SE	0.331, 0.047	0.407, 0.059	0.414, 0.042
		Median	0.20	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.30	0.20, 0.75	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.6, 1.1	-0.4, 1.6	-0.6, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.01 (0.068)	0.42 (0.079)	0.20 (0.065)
		95% CI	(-0.14, 0.12)	(0.26, 0.57)	(0.08, 0.33)
		LS Mean Difference (SE)		0.42 (0.068)	
		95% CI		(0.29, 0.56)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6		N1	17	20	37
	Baseline	n	17	20	37
		Mean	2.01	2.12	2.07
		SD, SE	0.316, 0.077	0.311, 0.070	0.314, 0.052
		Median	2.00	2.10	2.10
		Q1, Q3	1.90, 2.20	1.95, 2.25	1.90, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.5	1.6, 3.0	1.4, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	16	20	36
		Mean	1.98	2.12	2.06
		SD, SE	0.299, 0.075	0.311, 0.070	0.310, 0.052
		Median	2.00	2.10	2.05
		Q1, Q3	1.85, 2.20	1.95, 2.25	1.90, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.6, 3.0	1.4, 3.0
		Observed			
		n	16	20	36
		Mean	2.08	2.77	2.46
		SD, SE	0.309, 0.077	0.607, 0.136	0.604, 0.101
		Median	2.05	2.60	2.40
		Q1, Q3	1.80, 2.20	2.40, 3.10	2.00, 2.70
		Min, Max	1.7, 2.7	2.0, 4.2	1.7, 4.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	16	20	36
		Mean	0.09	0.65	0.40
		SD, SE	0.373, 0.093	0.475, 0.106	0.511, 0.085
		Median	0.05	0.60	0.45
		Q1, Q3	-0.25, 0.40	0.40, 1.00	0.00, 0.70
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.2, 1.7	-0.5, 1.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.13 (0.100)	0.72 (0.064)	0.43 (0.049)
		95% CI	(-0.06, 0.33)	(0.60, 0.85)	(0.33, 0.52)
		LS Mean Difference (SE)		0.59 (0.136)	
		95% CI		(0.32, 0.86)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	2.01	2.12	2.07
		SD, SE	0.316, 0.077	0.311, 0.070	0.314, 0.052
		Median	2.00	2.10	2.10
		Q1, Q3	1.90, 2.20	1.95, 2.25	1.90, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.5	1.6, 3.0	1.4, 3.0
		Observed			
		n	17	20	37
		Mean	2.18	2.58	2.39
		SD, SE	0.243, 0.059	0.501, 0.112	0.445, 0.073
		Median	2.20	2.60	2.30
		Q1, Q3	2.00, 2.40	2.10, 3.05	2.00, 2.60
		Min, Max	1.8, 2.6	1.8, 3.4	1.8, 3.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	0.17	0.45	0.32
		SD, SE	0.395, 0.096	0.372, 0.083	0.403, 0.066
		Median	0.20	0.45	0.40
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.15, 0.70	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.4, 1.0	-0.2, 1.1	-0.4, 1.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.23 (0.099)	0.52 (0.064)	0.37 (0.060)
		95% CI	(0.03, 0.42)	(0.40, 0.65)	(0.26, 0.49)
		LS Mean Difference (SE)		0.30 (0.116)	
		95% CI		(0.07, 0.52)	
		p-value		0.0111	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU		N1	58	58	116
	Baseline	n	58	58	116
		Mean	1.94	2.06	2.00
		SD, SE	0.317, 0.042	0.292, 0.038	0.309, 0.029
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.4, 3.0	1.3, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Baseline			
		n	56	58	114
		Mean	1.93	2.06	1.99
		SD, SE	0.313, 0.042	0.292, 0.038	0.308, 0.029
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.4, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	56	58	114
		Mean	2.07	2.68	2.38
		SD, SE	0.363, 0.049	0.526, 0.069	0.546, 0.051
		Median	2.05	2.60	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.30	2.30, 2.90	2.00, 2.60
		Min, Max	1.4, 2.8	1.9, 4.2	1.4, 4.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Change from Baseline			
		n	56	58	114
		Mean	0.14	0.62	0.38
		SD, SE	0.298, 0.040	0.491, 0.064	0.473, 0.044
		Median	0.10	0.60	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.30	0.30, 1.00	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.3, 1.9	-0.5, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.10 (0.039)	0.64 (0.066)	0.37 (0.040)
		95% CI	(0.02, 0.18)	(0.51, 0.77)	(0.29, 0.45)
		LS Mean Difference (SE)		0.54 (0.072)	
		95% CI		(0.40, 0.68)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	1.94	2.06	2.00
		SD, SE	0.317, 0.042	0.292, 0.038	0.309, 0.029
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.4, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	58	58	116
		Mean	2.07	2.54	2.31
		SD, SE	0.352, 0.046	0.414, 0.054	0.449, 0.042
		Median	2.10	2.50	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.20, 2.80	2.00, 2.60
		Min, Max	1.3, 2.8	1.8, 3.7	1.3, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Change from Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	0.14	0.49	0.31
		SD, SE	0.351, 0.046	0.377, 0.049	0.403, 0.037
		Median	0.15	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.20, 0.70	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.6, 1.1	-0.4, 1.5	-0.6, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.11 (0.042)	0.51 (0.049)	0.31 (0.034)
		95% CI	(0.03, 0.19)	(0.41, 0.60)	(0.24, 0.37)
		LS Mean Difference (SE)		0.40 (0.062)	
		95% CI		(0.28, 0.52)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia		N1	8	10	18
	Baseline	n	8	10	18
		Mean	1.81	1.90	1.86
		SD, SE	0.300, 0.106	0.356, 0.113	0.326, 0.077
		Median	1.85	2.00	1.95
		Q1, Q3	1.55, 2.05	1.50, 2.20	1.50, 2.10
		Min, Max	1.4, 2.2	1.3, 2.4	1.3, 2.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	1.81	1.90	1.86
		SD, SE	0.300, 0.106	0.356, 0.113	0.326, 0.077
		Median	1.85	2.00	1.95
		Q1, Q3	1.55, 2.05	1.50, 2.20	1.50, 2.10
		Min, Max	1.4, 2.2	1.3, 2.4	1.3, 2.4
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	1.99	2.69	2.38
		SD, SE	0.314, 0.111	0.820, 0.259	0.725, 0.171
		Median	1.95	2.65	2.30
		Q1, Q3	1.70, 2.30	2.30, 2.80	1.90, 2.80
		Min, Max	1.6, 2.4	1.5, 4.6	1.5, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	0.17	0.79	0.52
		SD, SE	0.276, 0.098	0.717, 0.227	0.635, 0.150
		Median	0.20	0.70	0.45
		Q1, Q3	0.10, 0.35	0.50, 0.90	0.20, 0.80
		Min, Max	-0.4, 0.5	-0.1, 2.6	-0.4, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.26 (0.211)	0.86 (0.176)	0.56 (0.139)
		95% CI	(-0.15, 0.67)	(0.51, 1.21)	(0.29, 0.83)
		LS Mean Difference (SE)		0.60 (0.271)	
		95% CI		(0.07, 1.13)	
		p-value		0.0265	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	1.81	1.90	1.86
		SD, SE	0.300, 0.106	0.356, 0.113	0.326, 0.077
		Median	1.85	2.00	1.95
		Q1, Q3	1.55, 2.05	1.50, 2.20	1.50, 2.10
		Min, Max	1.4, 2.2	1.3, 2.4	1.3, 2.4
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	2.03	2.43	2.25
		SD, SE	0.287, 0.101	0.618, 0.196	0.528, 0.125
		Median	2.05	2.30	2.10
		Q1, Q3	1.80, 2.25	2.00, 2.80	1.80, 2.40
		Min, Max	1.6, 2.4	1.6, 3.6	1.6, 3.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	0.21	0.53	0.39
		SD, SE	0.318, 0.113	0.512, 0.162	0.455, 0.107
		Median	0.20	0.50	0.35
		Q1, Q3	0.10, 0.45	0.10, 0.60	0.10, 0.60
		Min, Max	-0.4, 0.6	-0.1, 1.6	-0.4, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.30 (0.198)	0.60 (0.155)	0.45 (0.152)
		95% CI	(-0.09, 0.68)	(0.30, 0.90)	(0.15, 0.75)
		LS Mean Difference (SE)		0.30 (0.182)	
		95% CI		(-0.05, 0.66)	
		p-value		0.0965	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male		N1	23	24	47
	Baseline	n	23	24	47
		Mean	1.77	1.97	1.87
		SD, SE	0.329, 0.069	0.260, 0.053	0.309, 0.045
		Median	1.70	1.95	1.90
		Q1, Q3	1.50, 2.00	1.90, 2.20	1.60, 2.10
		Min, Max	1.3, 2.4	1.3, 2.4	1.3, 2.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Baseline			
		n	22	24	46
		Mean	1.77	1.97	1.88
		SD, SE	0.337, 0.072	0.260, 0.053	0.312, 0.046
		Median	1.70	1.95	1.90
		Q1, Q3	1.50, 2.00	1.90, 2.20	1.60, 2.10
		Min, Max	1.3, 2.4	1.3, 2.4	1.3, 2.4
		Observed			
		n	22	24	46
		Mean	1.88	2.48	2.19
		SD, SE	0.341, 0.073	0.550, 0.112	0.550, 0.081
		Median	1.85	2.35	2.10
		Q1, Q3	1.60, 2.00	2.15, 2.65	1.80, 2.50
		Min, Max	1.4, 2.7	1.5, 4.2	1.4, 4.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Change from Baseline			
		n	22	24	46
		Mean	0.10	0.51	0.32
		SD, SE	0.320, 0.068	0.501, 0.102	0.467, 0.069
		Median	0.10	0.50	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.30	0.20, 0.75	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.6	-0.2, 1.9	-0.5, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.16 (0.099)	0.36 (0.114)	0.10 (0.091)
		95% CI	(-0.35, 0.04)	(0.14, 0.59)	(-0.08, 0.28)
		LS Mean Difference (SE)		0.52 (0.114)	
		95% CI		(0.30, 0.74)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	1.77	1.97	1.87
		SD, SE	0.329, 0.069	0.260, 0.053	0.309, 0.045
		Median	1.70	1.95	1.90
		Q1, Q3	1.50, 2.00	1.90, 2.20	1.60, 2.10
		Min, Max	1.3, 2.4	1.3, 2.4	1.3, 2.4
		Observed			
		n	23	24	47
		Mean	1.84	2.36	2.10
		SD, SE	0.274, 0.057	0.437, 0.089	0.448, 0.065
		Median	1.90	2.30	2.00
		Q1, Q3	1.60, 2.00	2.00, 2.60	1.80, 2.50
		Min, Max	1.3, 2.5	1.8, 3.7	1.3, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	0.07	0.39	0.23
		SD, SE	0.313, 0.065	0.384, 0.078	0.383, 0.056
		Median	0.10	0.40	0.20
		Q1, Q3	-0.10, 0.20	0.05, 0.60	0.00, 0.50
		Min, Max	-0.6, 0.6	-0.2, 1.5	-0.6, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.19 (0.101)	0.24 (0.095)	0.02 (0.087)
		95% CI	(-0.39, 0.01)	(0.05, 0.42)	(-0.15, 0.19)
		LS Mean Difference (SE)		0.43 (0.091)	
		95% CI		(0.25, 0.61)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female		N1	43	44	87
	Baseline	n	43	44	87
		Mean	2.00	2.07	2.03
		SD, SE	0.281, 0.043	0.323, 0.049	0.303, 0.033
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.80, 2.20	1.85, 2.25	1.80, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.6	1.4, 3.0	1.4, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	1.99	2.07	2.03
		SD, SE	0.273, 0.042	0.323, 0.049	0.301, 0.032
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.80, 2.20	1.85, 2.25	1.80, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.6	1.4, 3.0	1.4, 3.0
		Observed			
		n	42	44	86
		Mean	2.15	2.79	2.48
		SD, SE	0.331, 0.051	0.559, 0.084	0.560, 0.060
		Median	2.15	2.70	2.40
		Q1, Q3	1.90, 2.40	2.45, 3.05	2.10, 2.70
		Min, Max	1.5, 2.8	2.0, 4.6	1.5, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Change from Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	0.16	0.72	0.45
		SD, SE	0.281, 0.043	0.532, 0.080	0.510, 0.055
		Median	0.20	0.70	0.35
		Q1, Q3	0.00, 0.30	0.35, 1.00	0.10, 0.70
		Min, Max	-0.4, 0.7	-0.3, 2.6	-0.4, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.11 (0.094)	0.72 (0.125)	0.42 (0.102)
		95% CI	(-0.07, 0.30)	(0.47, 0.96)	(0.22, 0.62)
		LS Mean Difference (SE)		0.60 (0.085)	
		95% CI		(0.44, 0.77)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	2.00	2.07	2.03
		SD, SE	0.281, 0.043	0.323, 0.049	0.303, 0.033
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.80, 2.20	1.85, 2.25	1.80, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.6	1.4, 3.0	1.4, 3.0
		Observed			
		n	43	44	87
		Mean	2.19	2.62	2.41
		SD, SE	0.315, 0.048	0.428, 0.065	0.432, 0.046
		Median	2.30	2.55	2.40
		Q1, Q3	2.00, 2.40	2.30, 2.95	2.10, 2.60
		Min, Max	1.5, 2.8	1.6, 3.6	1.5, 3.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Change from Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	0.19	0.55	0.37
		SD, SE	0.358, 0.055	0.393, 0.059	0.416, 0.045
		Median	0.20	0.60	0.40
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.30, 0.80	0.10, 0.70
		Min, Max	-0.4, 1.1	-0.4, 1.6	-0.4, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.15 (0.096)	0.55 (0.116)	0.35 (0.100)
		95% CI	(-0.04, 0.34)	(0.32, 0.78)	(0.15, 0.55)
		LS Mean Difference (SE)		0.40 (0.070)	
		95% CI		(0.26, 0.54)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White		N1	53	55	108
	Baseline	n	53	55	108
		Mean	1.91	2.05	1.98
		SD, SE	0.305, 0.042	0.292, 0.039	0.305, 0.029
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.5	1.4, 3.0	1.3, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Baseline			
		n	51	55	106
		Mean	1.90	2.05	1.98
		SD, SE	0.299, 0.042	0.292, 0.039	0.303, 0.029
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.60, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.4	1.4, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	51	55	106
		Mean	2.06	2.68	2.38
		SD, SE	0.350, 0.049	0.540, 0.073	0.551, 0.054
		Median	2.10	2.60	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.30	2.30, 3.00	2.00, 2.60
		Min, Max	1.4, 2.8	1.9, 4.2	1.4, 4.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Change from Baseline			
		n	51	55	106
		Mean	0.16	0.63	0.41
		SD, SE	0.286, 0.040	0.502, 0.068	0.473, 0.046
		Median	0.10	0.60	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.40	0.30, 1.00	0.10, 0.70
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.3, 1.9	-0.5, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.12 (0.041)	0.65 (0.069)	0.38 (0.043)
		95% CI	(0.04, 0.20)	(0.51, 0.79)	(0.30, 0.47)
		LS Mean Difference (SE)		0.53 (0.075)	
		95% CI		(0.39, 0.68)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	1.91	2.05	1.98
		SD, SE	0.305, 0.042	0.292, 0.039	0.305, 0.029
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.5	1.4, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	2.08	2.55	2.32
		SD, SE	0.357, 0.049	0.408, 0.055	0.448, 0.043
		Median	2.10	2.50	2.35
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.20, 2.80	2.00, 2.60
		Min, Max	1.3, 2.8	1.8, 3.7	1.3, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	0.17	0.50	0.34
		SD, SE	0.345, 0.047	0.377, 0.051	0.396, 0.038
		Median	0.20	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.20, 0.80	0.05, 0.60
		Min, Max	-0.6, 1.1	-0.4, 1.5	-0.6, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.14 (0.046)	0.52 (0.050)	0.33 (0.036)
		95% CI	(0.05, 0.23)	(0.42, 0.62)	(0.26, 0.40)
		LS Mean Difference (SE)		0.38 (0.064)	
		95% CI		(0.26, 0.51)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White		N1	13	13	26
	Baseline	n	13	13	26
		Mean	1.97	1.96	1.97
		SD, SE	0.366, 0.102	0.352, 0.098	0.352, 0.069
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.6	1.3, 2.5	1.3, 2.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	1.97	1.96	1.97
		SD, SE	0.366, 0.102	0.352, 0.098	0.352, 0.069
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.6	1.3, 2.5	1.3, 2.6
		Observed			
		n	13	13	26
		Mean	2.02	2.68	2.35
		SD, SE	0.394, 0.109	0.713, 0.198	0.656, 0.129
		Median	1.90	2.60	2.30
		Q1, Q3	1.70, 2.30	2.30, 2.80	1.80, 2.70
		Min, Max	1.5, 2.7	1.5, 4.6	1.5, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	0.05	0.72	0.38
		SD, SE	0.318, 0.088	0.640, 0.178	0.599, 0.117
		Median	0.20	0.60	0.30
		Q1, Q3	-0.20, 0.30	0.50, 0.80	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.5	-0.1, 2.6	-0.5, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.09 (0.107)	0.74 (0.142)	0.42 (0.086)
		95% CI	(-0.12, 0.30)	(0.47, 1.02)	(0.25, 0.59)
		LS Mean Difference (SE)		0.65 (0.183)	
		95% CI		(0.29, 1.01)	
		p-value		0.0004	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	1.97	1.96	1.97
		SD, SE	0.366, 0.102	0.352, 0.098	0.352, 0.069
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.6	1.3, 2.5	1.3, 2.6
		Observed			
		n	13	13	26
		Mean	2.01	2.42	2.22
		SD, SE	0.287, 0.080	0.590, 0.164	0.502, 0.098
		Median	2.00	2.30	2.10
		Q1, Q3	1.80, 2.10	2.00, 2.80	2.00, 2.40
		Min, Max	1.5, 2.4	1.6, 3.6	1.5, 3.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Change from Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	0.04	0.46	0.25
		SD, SE	0.340, 0.094	0.481, 0.133	0.462, 0.091
		Median	0.10	0.50	0.15
		Q1, Q3	-0.20, 0.20	0.10, 0.60	-0.10, 0.60
		Min, Max	-0.4, 0.6	-0.1, 1.6	-0.4, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.08 (0.090)	0.49 (0.118)	0.28 (0.079)
		95% CI	(-0.10, 0.25)	(0.26, 0.72)	(0.13, 0.44)
		LS Mean Difference (SE)		0.41 (0.139)	
		95% CI		(0.14, 0.69)	
		p-value		0.0028	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years		N1	36	31	67
	Baseline	n	36	31	67
		Mean	1.91	1.97	1.94
		SD, SE	0.369, 0.062	0.294, 0.053	0.335, 0.041
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.25	1.80, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 2.6	1.3, 2.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	34	31	65
		Mean	1.90	1.97	1.93
		SD, SE	0.366, 0.063	0.294, 0.053	0.333, 0.041
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.20	1.80, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 2.6	1.3, 2.6
		Observed			
		n	34	31	65
		Mean	2.07	2.49	2.27
		SD, SE	0.354, 0.061	0.400, 0.072	0.429, 0.053
		Median	2.05	2.50	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.30	2.30, 2.70	2.00, 2.50
		Min, Max	1.4, 2.7	1.5, 3.6	1.4, 3.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	34	31	65
		Mean	0.17	0.52	0.34
		SD, SE	0.338, 0.058	0.380, 0.068	0.397, 0.049
		Median	0.15	0.50	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.50	0.30, 0.70	0.10, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.2, 1.6	-0.5, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.00 (0.074)	0.39 (0.076)	0.20 (0.063)
		95% CI	(-0.14, 0.15)	(0.24, 0.54)	(0.07, 0.32)
		LS Mean Difference (SE)		0.39 (0.082)	
		95% CI		(0.23, 0.55)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	1.91	1.97	1.94
		SD, SE	0.369, 0.062	0.294, 0.053	0.335, 0.041
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.25	1.80, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 2.6	1.3, 2.6
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	2.04	2.44	2.22
		SD, SE	0.323, 0.054	0.401, 0.072	0.411, 0.050
		Median	2.10	2.50	2.20
		Q1, Q3	1.80, 2.35	2.10, 2.70	2.00, 2.50
		Min, Max	1.3, 2.5	1.8, 3.3	1.3, 3.3

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	0.13	0.47	0.29
		SD, SE	0.342, 0.057	0.323, 0.058	0.373, 0.046
		Median	0.15	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.35	0.30, 0.70	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.6, 1.0	-0.4, 1.0	-0.6, 1.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.03 (0.071)	0.34 (0.068)	0.16 (0.059)
		95% CI	(-0.17, 0.11)	(0.21, 0.47)	(0.04, 0.27)
		LS Mean Difference (SE)		0.37 (0.074)	
		95% CI		(0.22, 0.51)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years		N1	30	37	67
	Baseline	n	30	37	67
		Mean	1.93	2.09	2.02
		SD, SE	0.241, 0.044	0.306, 0.050	0.287, 0.035
		Median	1.95	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.80, 2.10	1.90, 2.30	1.80, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.5, 3.0	1.4, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	1.93	2.09	2.02
		SD, SE	0.241, 0.044	0.306, 0.050	0.287, 0.035
		Median	1.95	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.80, 2.10	1.90, 2.30	1.80, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.5, 3.0	1.4, 3.0
		Observed			
		n	30	37	67
		Mean	2.04	2.84	2.48
		SD, SE	0.365, 0.067	0.644, 0.106	0.666, 0.081
		Median	2.00	2.80	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.30	2.30, 3.10	2.00, 2.80
		Min, Max	1.4, 2.8	2.0, 4.6	1.4, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	0.11	0.75	0.47
		SD, SE	0.235, 0.043	0.609, 0.100	0.575, 0.070
		Median	0.10	0.80	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.20	0.40, 1.00	0.00, 0.80
		Min, Max	-0.4, 0.6	-0.3, 2.6	-0.4, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.04 (0.123)	0.74 (0.159)	0.39 (0.133)
		95% CI	(-0.20, 0.28)	(0.42, 1.05)	(0.13, 0.65)
		LS Mean Difference (SE)		0.69 (0.099)	
		95% CI		(0.50, 0.89)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	1.93	2.09	2.02
		SD, SE	0.241, 0.044	0.306, 0.050	0.287, 0.035
		Median	1.95	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.80, 2.10	1.90, 2.30	1.80, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.5, 3.0	1.4, 3.0
		Observed			
		n	30	37	67
		Mean	2.10	2.60	2.38
		SD, SE	0.369, 0.067	0.474, 0.078	0.494, 0.060
		Median	2.10	2.50	2.40
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.30, 2.80	2.00, 2.70
		Min, Max	1.5, 2.8	1.6, 3.7	1.5, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	0.17	0.51	0.36
		SD, SE	0.354, 0.065	0.450, 0.074	0.442, 0.054
		Median	0.20	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.10, 0.80	0.10, 0.70
		Min, Max	-0.4, 1.1	-0.2, 1.6	-0.4, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.10 (0.128)	0.50 (0.143)	0.30 (0.129)
		95% CI	(-0.15, 0.35)	(0.22, 0.78)	(0.05, 0.55)
		LS Mean Difference (SE)		0.39 (0.088)	
		95% CI		(0.22, 0.57)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5		N1	41	39	80
	Baseline	n	41	39	80
		Mean	1.91	2.03	1.97
		SD, SE	0.316, 0.049	0.301, 0.048	0.312, 0.035
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.10	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 2.7	1.3, 2.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Baseline			
		n	39	39	78
		Mean	1.90	2.03	1.96
		SD, SE	0.309, 0.049	0.301, 0.048	0.310, 0.035
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.10	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 2.7	1.3, 2.7
		Observed			
		n	39	39	78
		Mean	2.09	2.67	2.38
		SD, SE	0.371, 0.059	0.552, 0.088	0.551, 0.062
		Median	2.10	2.60	2.30
		Q1, Q3	1.70, 2.40	2.30, 3.00	2.10, 2.60
		Min, Max	1.4, 2.7	1.5, 4.6	1.4, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	39	39	78
		Mean	0.19	0.64	0.41
		SD, SE	0.259, 0.041	0.532, 0.085	0.474, 0.054
		Median	0.20	0.60	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.30	0.30, 1.00	0.10, 0.60
		Min, Max	-0.4, 0.7	-0.3, 2.6	-0.4, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.02 (0.082)	0.55 (0.122)	0.28 (0.093)
		95% CI	(-0.14, 0.18)	(0.31, 0.79)	(0.10, 0.47)
		LS Mean Difference (SE)		0.53 (0.094)	
		95% CI		(0.34, 0.71)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	1.91	2.03	1.97
		SD, SE	0.316, 0.049	0.301, 0.048	0.312, 0.035
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.10	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 2.7	1.3, 2.7
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	2.07	2.57	2.32
		SD, SE	0.346, 0.054	0.478, 0.077	0.484, 0.054
		Median	2.10	2.60	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.20, 2.80	2.00, 2.60
		Min, Max	1.3, 2.8	1.6, 3.7	1.3, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	0.16	0.55	0.35
		SD, SE	0.355, 0.055	0.424, 0.068	0.434, 0.049
		Median	0.20	0.60	0.35
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.20, 0.80	0.05, 0.60
		Min, Max	-0.6, 1.1	-0.4, 1.6	-0.6, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.01 (0.078)	0.46 (0.100)	0.23 (0.080)
		95% CI	(-0.15, 0.16)	(0.26, 0.65)	(0.07, 0.39)
		LS Mean Difference (SE)		0.45 (0.079)	
		95% CI		(0.30, 0.60)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5		N1	25	29	54
	Baseline	n	25	29	54
		Mean	1.94	2.04	1.99
		SD, SE	0.321, 0.064	0.313, 0.058	0.318, 0.043
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.80, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.4, 3.0	1.4, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	1.94	2.04	1.99
		SD, SE	0.321, 0.064	0.313, 0.058	0.318, 0.043
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.80, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.4, 3.0	1.4, 3.0
		Observed			
		n	25	29	54
		Mean	2.01	2.70	2.38
		SD, SE	0.333, 0.067	0.605, 0.112	0.603, 0.082
		Median	2.00	2.50	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.20	2.30, 2.80	2.00, 2.70
		Min, Max	1.4, 2.8	2.0, 4.2	1.4, 4.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	0.07	0.66	0.39
		SD, SE	0.335, 0.067	0.529, 0.098	0.534, 0.073
		Median	0.00	0.60	0.30
		Q1, Q3	-0.20, 0.30	0.30, 0.90	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.6	-0.2, 1.9	-0.5, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.04 (0.089)	0.68 (0.103)	0.36 (0.078)
		95% CI	(-0.13, 0.22)	(0.48, 0.88)	(0.21, 0.52)
		LS Mean Difference (SE)		0.64 (0.111)	
		95% CI		(0.42, 0.86)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	1.94	2.04	1.99
		SD, SE	0.321, 0.064	0.313, 0.058	0.318, 0.043
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.80, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.4, 3.0	1.4, 3.0
		Observed			
		n	25	29	54
		Mean	2.06	2.46	2.28
		SD, SE	0.346, 0.069	0.399, 0.074	0.422, 0.057
		Median	2.00	2.40	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.20, 2.70	2.00, 2.50
		Min, Max	1.5, 2.6	1.8, 3.2	1.5, 3.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	0.13	0.42	0.29
		SD, SE	0.336, 0.067	0.347, 0.064	0.370, 0.050
		Median	0.10	0.40	0.20
		Q1, Q3	-0.10, 0.30	0.20, 0.70	0.00, 0.50
		Min, Max	-0.4, 1.0	-0.2, 1.1	-0.4, 1.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.10 (0.096)	0.45 (0.081)	0.27 (0.078)
		95% CI	(-0.09, 0.29)	(0.29, 0.61)	(0.12, 0.43)
		LS Mean Difference (SE)		0.35 (0.087)	
		95% CI		(0.18, 0.52)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8		N1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	1.85	1.98	1.91
		SD, SE	0.323, 0.053	0.270, 0.049	0.305, 0.037
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.00	1.90, 2.20	1.70, 2.10
		Min, Max	1.3, 2.6	1.4, 2.5	1.3, 2.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	1.85	1.98	1.91
		SD, SE	0.323, 0.053	0.270, 0.049	0.305, 0.037
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.00	1.90, 2.20	1.70, 2.10
		Min, Max	1.3, 2.6	1.4, 2.5	1.3, 2.6
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	2.04	2.70	2.34
		SD, SE	0.386, 0.063	0.614, 0.112	0.595, 0.073
		Median	2.00	2.50	2.30
		Q1, Q3	1.70, 2.30	2.30, 3.10	2.00, 2.60
		Min, Max	1.4, 2.7	1.9, 4.6	1.4, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	0.19	0.72	0.43
		SD, SE	0.283, 0.046	0.596, 0.109	0.519, 0.063
		Median	0.20	0.60	0.40
		Q1, Q3	0.00, 0.40	0.40, 1.00	0.10, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.3, 2.6	-0.5, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.06 (0.098)	0.63 (0.145)	0.34 (0.108)
		95% CI	(-0.14, 0.25)	(0.35, 0.92)	(0.13, 0.56)
		LS Mean Difference (SE)		0.58 (0.119)	
		95% CI		(0.34, 0.81)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	1.85	1.98	1.91
		SD, SE	0.323, 0.053	0.270, 0.049	0.305, 0.037
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.00	1.90, 2.20	1.70, 2.10
		Min, Max	1.3, 2.6	1.4, 2.5	1.3, 2.6
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	2.04	2.53	2.26
		SD, SE	0.359, 0.059	0.463, 0.085	0.475, 0.058
		Median	2.10	2.50	2.20
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.20, 2.80	1.90, 2.50
		Min, Max	1.3, 2.7	1.6, 3.7	1.3, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	0.18	0.55	0.34
		SD, SE	0.328, 0.054	0.399, 0.073	0.403, 0.049
		Median	0.20	0.50	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.40	0.30, 0.70	0.10, 0.60
		Min, Max	-0.6, 1.0	0.0, 1.6	-0.6, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.05 (0.094)	0.46 (0.121)	0.25 (0.100)
		95% CI	(-0.14, 0.23)	(0.22, 0.70)	(0.06, 0.45)
		LS Mean Difference (SE)		0.41 (0.086)	
		95% CI		(0.25, 0.58)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8		N1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	2.01	2.07	2.04
		SD, SE	0.289, 0.054	0.326, 0.053	0.310, 0.038
		Median	2.00	2.05	2.00
		Q1, Q3	1.80, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.5	1.3, 3.0	1.3, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Baseline			
		n	27	38	65
		Mean	2.00	2.07	2.04
		SD, SE	0.281, 0.054	0.326, 0.053	0.308, 0.038
		Median	2.00	2.05	2.00
		Q1, Q3	1.80, 2.20	1.90, 2.20	1.90, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.3, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	27	38	65
		Mean	2.07	2.67	2.42
		SD, SE	0.318, 0.061	0.542, 0.088	0.545, 0.068
		Median	2.00	2.60	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.30	2.30, 2.90	2.00, 2.70
		Min, Max	1.6, 2.8	1.5, 4.2	1.5, 4.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	27	38	65
		Mean	0.08	0.59	0.38
		SD, SE	0.302, 0.058	0.466, 0.076	0.477, 0.059
		Median	0.10	0.60	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.20	0.20, 0.90	0.00, 0.70
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.2, 1.7	-0.5, 1.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.09 (0.121)	0.49 (0.125)	0.20 (0.114)
		95% CI	(-0.33, 0.15)	(0.25, 0.74)	(-0.02, 0.42)
		LS Mean Difference (SE)		0.58 (0.093)	
		95% CI		(0.40, 0.76)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	2.01	2.07	2.04
		SD, SE	0.289, 0.054	0.326, 0.053	0.310, 0.038
		Median	2.00	2.05	2.00
		Q1, Q3	1.80, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.5	1.3, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	2.11	2.53	2.35
		SD, SE	0.323, 0.060	0.438, 0.071	0.442, 0.054
		Median	2.10	2.50	2.30
		Q1, Q3	1.90, 2.40	2.20, 2.80	2.00, 2.60
		Min, Max	1.5, 2.8	1.8, 3.4	1.5, 3.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	0.10	0.45	0.30
		SD, SE	0.368, 0.068	0.392, 0.064	0.417, 0.051
		Median	0.10	0.50	0.20
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.20, 0.70	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.4, 1.1	-0.4, 1.1	-0.4, 1.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.05 (0.122)	0.35 (0.115)	0.15 (0.111)
		95% CI	(-0.29, 0.19)	(0.13, 0.58)	(-0.07, 0.37)
		LS Mean Difference (SE)		0.40 (0.086)	
		95% CI		(0.23, 0.57)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50		N1	42	32	74
	Baseline	n	42	32	74
		Mean	1.89	2.00	1.93
		SD, SE	0.293, 0.045	0.282, 0.050	0.292, 0.034
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.70, 2.00	1.90, 2.15	1.70, 2.10
		Min, Max	1.4, 2.6	1.3, 2.6	1.3, 2.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Baseline			
		n	41	32	73
		Mean	1.89	2.00	1.94
		SD, SE	0.297, 0.046	0.282, 0.050	0.294, 0.034
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.70, 2.00	1.90, 2.15	1.70, 2.10
		Min, Max	1.4, 2.6	1.3, 2.6	1.3, 2.6
		Observed			
		n	41	32	73
		Mean	2.06	2.68	2.33
		SD, SE	0.360, 0.056	0.616, 0.109	0.575, 0.067
		Median	2.00	2.65	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.30	2.30, 2.95	2.00, 2.60
		Min, Max	1.4, 2.7	1.5, 4.6	1.4, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	41	32	73
		Mean	0.18	0.68	0.40
		SD, SE	0.261, 0.041	0.566, 0.100	0.490, 0.057
		Median	0.20	0.60	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.30	0.30, 1.00	0.10, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.3, 2.6	-0.5, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.04 (0.084)	0.62 (0.126)	0.33 (0.093)
		95% CI	(-0.13, 0.20)	(0.37, 0.87)	(0.15, 0.51)
		LS Mean Difference (SE)		0.58 (0.107)	
		95% CI		(0.37, 0.79)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	1.89	2.00	1.93
		SD, SE	0.293, 0.045	0.282, 0.050	0.292, 0.034
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.70, 2.00	1.90, 2.15	1.70, 2.10
		Min, Max	1.4, 2.6	1.3, 2.6	1.3, 2.6
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	2.05	2.50	2.24
		SD, SE	0.358, 0.055	0.476, 0.084	0.468, 0.054
		Median	2.05	2.50	2.20
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.10, 2.80	1.90, 2.50
		Min, Max	1.5, 2.8	1.6, 3.7	1.5, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	0.16	0.50	0.31
		SD, SE	0.365, 0.056	0.419, 0.074	0.422, 0.049
		Median	0.20	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.15, 0.70	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.6, 1.1	-0.4, 1.6	-0.6, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.03 (0.084)	0.43 (0.101)	0.23 (0.082)
		95% CI	(-0.14, 0.19)	(0.24, 0.63)	(0.07, 0.39)
		LS Mean Difference (SE)		0.41 (0.088)	
		95% CI		(0.24, 0.58)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50		N1	24	35	59
	Baseline	n	24	35	59
		Mean	1.98	2.07	2.04
		SD, SE	0.348, 0.071	0.324, 0.055	0.334, 0.043
		Median	2.10	2.10	2.10
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.5	1.4, 3.0	1.3, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Baseline			
		n	23	35	58
		Mean	1.96	2.07	2.03
		SD, SE	0.338, 0.070	0.324, 0.055	0.331, 0.044
		Median	2.10	2.10	2.10
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.4	1.4, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	23	35	58
		Mean	2.04	2.69	2.43
		SD, SE	0.357, 0.074	0.542, 0.092	0.570, 0.075
		Median	2.10	2.60	2.35
		Q1, Q3	1.80, 2.30	2.30, 2.90	2.10, 2.80
		Min, Max	1.4, 2.8	2.0, 4.2	1.4, 4.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	23	35	58
		Mean	0.08	0.61	0.40
		SD, SE	0.343, 0.072	0.502, 0.085	0.515, 0.068
		Median	0.10	0.60	0.35
		Q1, Q3	-0.20, 0.30	0.20, 0.90	0.00, 0.70
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.2, 1.7	-0.5, 1.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.09 (0.093)	0.53 (0.102)	0.22 (0.082)
		95% CI	(-0.27, 0.09)	(0.33, 0.73)	(0.06, 0.38)
		LS Mean Difference (SE)		0.62 (0.106)	
		95% CI		(0.41, 0.82)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	1.98	2.07	2.04
		SD, SE	0.348, 0.071	0.324, 0.055	0.334, 0.043
		Median	2.10	2.10	2.10
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.5	1.4, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	24	35	59
		Mean	2.11	2.56	2.38
		SD, SE	0.320, 0.065	0.425, 0.072	0.444, 0.058
		Median	2.10	2.50	2.40
		Q1, Q3	2.00, 2.40	2.20, 3.00	2.00, 2.60
		Min, Max	1.3, 2.6	1.8, 3.4	1.3, 3.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	0.13	0.49	0.34
		SD, SE	0.315, 0.064	0.384, 0.065	0.398, 0.052
		Median	0.10	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.20, 0.80	0.00, 0.70
		Min, Max	-0.4, 0.6	-0.2, 1.1	-0.4, 1.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.03 (0.095)	0.40 (0.093)	0.19 (0.084)
		95% CI	(-0.22, 0.15)	(0.22, 0.59)	(0.02, 0.35)
		LS Mean Difference (SE)		0.44 (0.085)	
		95% CI		(0.27, 0.60)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5		N1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	1.85	2.00	1.92
		SD, SE	0.323, 0.053	0.286, 0.052	0.313, 0.038
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.00	1.80, 2.20	1.70, 2.10
		Min, Max	1.3, 2.6	1.4, 2.6	1.3, 2.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	1.85	2.00	1.92
		SD, SE	0.323, 0.053	0.286, 0.052	0.313, 0.038
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.00	1.80, 2.20	1.70, 2.10
		Min, Max	1.3, 2.6	1.4, 2.6	1.3, 2.6
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	2.04	2.74	2.35
		SD, SE	0.386, 0.063	0.603, 0.110	0.601, 0.073
		Median	2.00	2.65	2.30
		Q1, Q3	1.70, 2.30	2.30, 3.10	2.00, 2.60
		Min, Max	1.4, 2.7	1.9, 4.6	1.4, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	0.19	0.74	0.43
		SD, SE	0.283, 0.046	0.605, 0.111	0.529, 0.065
		Median	0.20	0.65	0.40
		Q1, Q3	0.00, 0.40	0.40, 1.00	0.10, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.3, 2.6	-0.5, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.05 (0.099)	0.66 (0.146)	0.35 (0.109)
		95% CI	(-0.15, 0.24)	(0.37, 0.95)	(0.14, 0.57)
		LS Mean Difference (SE)		0.61 (0.119)	
		95% CI		(0.38, 0.85)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	1.85	2.00	1.92
		SD, SE	0.323, 0.053	0.286, 0.052	0.313, 0.038
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.00	1.80, 2.20	1.70, 2.10
		Min, Max	1.3, 2.6	1.4, 2.6	1.3, 2.6
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	2.04	2.52	2.25
		SD, SE	0.359, 0.059	0.466, 0.085	0.474, 0.058
		Median	2.10	2.50	2.20
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.20, 2.80	1.90, 2.50
		Min, Max	1.3, 2.7	1.6, 3.7	1.3, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	0.18	0.52	0.33
		SD, SE	0.328, 0.054	0.427, 0.078	0.410, 0.050
		Median	0.20	0.50	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.40	0.30, 0.70	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.6, 1.0	-0.4, 1.6	-0.6, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.04 (0.093)	0.44 (0.123)	0.24 (0.100)
		95% CI	(-0.15, 0.22)	(0.20, 0.68)	(0.04, 0.44)
		LS Mean Difference (SE)		0.41 (0.086)	
		95% CI		(0.24, 0.58)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5		N1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	2.01	2.06	2.04
		SD, SE	0.289, 0.054	0.318, 0.052	0.305, 0.037
		Median	2.00	2.05	2.00
		Q1, Q3	1.80, 2.20	1.90, 2.20	1.90, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.5	1.3, 3.0	1.3, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Baseline			
		n	27	38	65
		Mean	2.00	2.06	2.03
		SD, SE	0.281, 0.054	0.318, 0.052	0.303, 0.038
		Median	2.00	2.05	2.00
		Q1, Q3	1.80, 2.20	1.90, 2.20	1.90, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.3, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	27	38	65
		Mean	2.07	2.63	2.40
		SD, SE	0.318, 0.061	0.548, 0.089	0.540, 0.067
		Median	2.00	2.55	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.30	2.30, 2.80	2.00, 2.70
		Min, Max	1.6, 2.8	1.5, 4.2	1.5, 4.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	27	38	65
		Mean	0.08	0.58	0.37
		SD, SE	0.302, 0.058	0.451, 0.073	0.465, 0.058
		Median	0.10	0.60	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.20	0.20, 0.90	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.2, 1.7	-0.5, 1.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.08 (0.121)	0.47 (0.124)	0.20 (0.114)
		95% CI	(-0.32, 0.16)	(0.23, 0.72)	(-0.03, 0.42)
		LS Mean Difference (SE)		0.56 (0.091)	
		95% CI		(0.38, 0.74)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	2.01	2.06	2.04
		SD, SE	0.289, 0.054	0.318, 0.052	0.305, 0.037
		Median	2.00	2.05	2.00
		Q1, Q3	1.80, 2.20	1.90, 2.20	1.90, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.5	1.3, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	2.11	2.53	2.35
		SD, SE	0.323, 0.060	0.436, 0.071	0.442, 0.054
		Median	2.10	2.50	2.30
		Q1, Q3	1.90, 2.40	2.20, 2.80	2.00, 2.60
		Min, Max	1.5, 2.8	1.8, 3.4	1.5, 3.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	0.10	0.47	0.31
		SD, SE	0.368, 0.068	0.372, 0.060	0.412, 0.050
		Median	0.10	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.20, 0.80	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.4, 1.1	-0.2, 1.1	-0.4, 1.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.04 (0.123)	0.37 (0.114)	0.16 (0.111)
		95% CI	(-0.28, 0.20)	(0.15, 0.59)	(-0.05, 0.38)
		LS Mean Difference (SE)		0.41 (0.086)	
		95% CI		(0.25, 0.58)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes		N1	44	47	91
	Baseline	n	44	47	91
		Mean	1.95	2.05	2.00
		SD, SE	0.319, 0.048	0.304, 0.044	0.313, 0.033
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.80, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.4, 3.0	1.3, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	43	47	90
		Mean	1.94	2.05	2.00
		SD, SE	0.311, 0.047	0.304, 0.044	0.311, 0.033
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.80, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.4, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	43	47	90
		Mean	2.09	2.68	2.40
		SD, SE	0.353, 0.054	0.507, 0.074	0.528, 0.056
		Median	2.10	2.60	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.30, 2.90	2.00, 2.70
		Min, Max	1.4, 2.8	2.0, 4.2	1.4, 4.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	43	47	90
		Mean	0.15	0.63	0.40
		SD, SE	0.296, 0.045	0.470, 0.069	0.461, 0.049
		Median	0.10	0.60	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.40	0.30, 1.00	0.10, 0.70
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.3, 1.7	-0.5, 1.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.08 (0.056)	0.60 (0.060)	0.34 (0.042)
		95% CI	(-0.03, 0.19)	(0.49, 0.72)	(0.26, 0.42)
		LS Mean Difference (SE)		0.53 (0.080)	
		95% CI		(0.37, 0.68)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	1.95	2.05	2.00
		SD, SE	0.319, 0.048	0.304, 0.044	0.313, 0.033
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.80, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.4, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	44	47	91
		Mean	2.13	2.54	2.34
		SD, SE	0.366, 0.055	0.423, 0.062	0.446, 0.047
		Median	2.15	2.50	2.40
		Q1, Q3	1.90, 2.40	2.20, 2.80	2.10, 2.60
		Min, Max	1.3, 2.8	1.8, 3.7	1.3, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	0.18	0.50	0.34
		SD, SE	0.351, 0.053	0.389, 0.057	0.402, 0.042
		Median	0.20	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.20, 0.80	0.10, 0.60
		Min, Max	-0.4, 1.1	-0.4, 1.5	-0.4, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.11 (0.059)	0.47 (0.047)	0.29 (0.039)
		95% CI	(-0.01, 0.22)	(0.38, 0.56)	(0.21, 0.37)
		LS Mean Difference (SE)		0.36 (0.073)	
		95% CI		(0.22, 0.50)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No		N1	22	21	43
	Baseline	n	22	21	43
		Mean	1.86	2.00	1.93
		SD, SE	0.307, 0.065	0.307, 0.067	0.311, 0.047
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.10	1.90, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.3, 2.5	1.3, 2.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Baseline			
		n	21	21	42
		Mean	1.86	2.00	1.93
		SD, SE	0.314, 0.068	0.307, 0.067	0.314, 0.048
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.10	1.90, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.3, 2.5	1.3, 2.5
		Observed			
		n	21	21	42
		Mean	1.98	2.68	2.33
		SD, SE	0.359, 0.078	0.708, 0.154	0.658, 0.101
		Median	2.00	2.60	2.25
		Q1, Q3	1.70, 2.10	2.30, 2.90	1.90, 2.60
		Min, Max	1.4, 2.7	1.5, 4.6	1.4, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Change from Baseline			
		n	21	21	42
		Mean	0.12	0.69	0.40
		SD, SE	0.294, 0.064	0.648, 0.141	0.574, 0.089
		Median	0.20	0.60	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.30	0.40, 0.90	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.6	-0.2, 2.6	-0.5, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.03 (0.090)	0.68 (0.154)	0.36 (0.100)
		95% CI	(-0.14, 0.21)	(0.37, 0.98)	(0.16, 0.55)
		LS Mean Difference (SE)		0.64 (0.155)	
		95% CI		(0.34, 0.95)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	1.86	2.00	1.93
		SD, SE	0.307, 0.065	0.307, 0.067	0.311, 0.047
		Median	1.90	2.00	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.10	1.90, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.3, 2.5	1.3, 2.5
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	1.95	2.49	2.21
		SD, SE	0.260, 0.055	0.502, 0.110	0.478, 0.073
		Median	2.00	2.50	2.10
		Q1, Q3	1.80, 2.10	2.10, 2.80	1.80, 2.50
		Min, Max	1.5, 2.4	1.6, 3.6	1.5, 3.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	0.09	0.49	0.28
		SD, SE	0.334, 0.071	0.418, 0.091	0.425, 0.065
		Median	0.10	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.30	0.10, 0.70	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.6, 0.6	-0.1, 1.6	-0.6, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.01 (0.089)	0.48 (0.121)	0.24 (0.093)
		95% CI	(-0.17, 0.18)	(0.24, 0.72)	(0.06, 0.43)
		LS Mean Difference (SE)		0.47 (0.104)	
		95% CI		(0.27, 0.68)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes		N1	13	17	30
	Baseline	n	13	17	30
		Mean	1.85	2.11	2.00
		SD, SE	0.250, 0.069	0.398, 0.096	0.360, 0.066
		Median	1.80	2.10	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.00	1.90, 2.30	1.70, 2.20
		Min, Max	1.5, 2.3	1.4, 3.0	1.4, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	1.85	2.11	2.00
		SD, SE	0.250, 0.069	0.398, 0.096	0.360, 0.066
		Median	1.80	2.10	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.00	1.90, 2.30	1.70, 2.20
		Min, Max	1.5, 2.3	1.4, 3.0	1.4, 3.0
		Observed			
		n	13	17	30
		Mean	2.11	2.79	2.50
		SD, SE	0.330, 0.092	0.589, 0.143	0.597, 0.109
		Median	2.20	2.50	2.35
		Q1, Q3	2.00, 2.30	2.50, 3.10	2.20, 2.60
		Min, Max	1.5, 2.6	2.1, 4.2	1.5, 4.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	0.25	0.69	0.50
		SD, SE	0.279, 0.077	0.479, 0.116	0.455, 0.083
		Median	0.20	0.70	0.50
		Q1, Q3	0.00, 0.50	0.30, 1.10	0.20, 0.80
		Min, Max	-0.1, 0.6	-0.1, 1.6	-0.1, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.20 (0.072)	0.71 (0.110)	0.46 (0.066)
		95% CI	(0.06, 0.34)	(0.50, 0.93)	(0.33, 0.59)
		LS Mean Difference (SE)		0.51 (0.131)	
		95% CI		(0.26, 0.77)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	1.85	2.11	2.00
		SD, SE	0.250, 0.069	0.398, 0.096	0.360, 0.066
		Median	1.80	2.10	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.00	1.90, 2.30	1.70, 2.20
		Min, Max	1.5, 2.3	1.4, 3.0	1.4, 3.0
		Observed			
		n	13	17	30
		Mean	2.24	2.68	2.49
		SD, SE	0.320, 0.089	0.453, 0.110	0.452, 0.083
		Median	2.30	2.60	2.50
		Q1, Q3	1.90, 2.50	2.50, 2.80	2.10, 2.60
		Min, Max	1.8, 2.7	2.0, 3.7	1.8, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	0.38	0.57	0.49
		SD, SE	0.279, 0.077	0.434, 0.105	0.381, 0.070
		Median	0.30	0.60	0.45
		Q1, Q3	0.20, 0.50	0.30, 0.90	0.20, 0.70
		Min, Max	-0.1, 1.0	-0.1, 1.5	-0.1, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.33 (0.080)	0.59 (0.092)	0.46 (0.060)
		95% CI	(0.17, 0.49)	(0.41, 0.78)	(0.35, 0.58)
		LS Mean Difference (SE)		0.26 (0.125)	
		95% CI		(0.02, 0.51)	
		p-value		0.0351	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No		N1	53	51	104
	Baseline	n	53	51	104
		Mean	1.94	2.01	1.97
		SD, SE	0.329, 0.045	0.266, 0.037	0.301, 0.029
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 2.6	1.3, 2.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Baseline			
		n	51	51	102
		Mean	1.93	2.01	1.97
		SD, SE	0.326, 0.046	0.266, 0.037	0.299, 0.030
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 2.6	1.3, 2.6
		Observed			
		n	51	51	102
		Mean	2.04	2.64	2.34
		SD, SE	0.365, 0.051	0.565, 0.079	0.561, 0.056
		Median	2.00	2.60	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.30	2.30, 2.90	2.00, 2.70
		Min, Max	1.4, 2.8	1.5, 4.6	1.4, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	51	51	102
		Mean	0.11	0.63	0.37
		SD, SE	0.293, 0.041	0.545, 0.076	0.508, 0.050
		Median	0.10	0.60	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.30	0.30, 0.90	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.3, 2.6	-0.5, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.02 (0.072)	0.58 (0.103)	0.30 (0.079)
		95% CI	(-0.12, 0.16)	(0.38, 0.79)	(0.15, 0.46)
		LS Mean Difference (SE)		0.56 (0.083)	
		95% CI		(0.40, 0.73)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	1.94	2.01	1.97
		SD, SE	0.329, 0.045	0.266, 0.037	0.301, 0.029
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.20	1.90, 2.20	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 2.6	1.3, 2.6
		Observed			
		n	53	51	104
		Mean	2.03	2.48	2.25
		SD, SE	0.339, 0.047	0.437, 0.061	0.449, 0.044
		Median	2.10	2.50	2.20
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.10, 2.80	2.00, 2.50
		Min, Max	1.3, 2.8	1.6, 3.6	1.3, 3.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	0.09	0.47	0.28
		SD, SE	0.337, 0.046	0.382, 0.054	0.406, 0.040
		Median	0.10	0.50	0.20
		Q1, Q3	-0.20, 0.30	0.20, 0.70	0.00, 0.55
		Min, Max	-0.6, 1.1	-0.4, 1.6	-0.6, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.00 (0.070)	0.42 (0.087)	0.21 (0.072)
		95% CI	(-0.14, 0.14)	(0.25, 0.59)	(0.07, 0.35)
		LS Mean Difference (SE)		0.42 (0.064)	
		95% CI		(0.29, 0.54)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes		N1	38	32	70
	Baseline	n	38	32	70
		Mean	1.86	2.06	1.95
		SD, SE	0.324, 0.053	0.287, 0.051	0.321, 0.038
		Median	1.80	2.10	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.10	1.90, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.5, 3.0	1.3, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	36	32	68
		Mean	1.85	2.06	1.95
		SD, SE	0.315, 0.052	0.287, 0.051	0.318, 0.039
		Median	1.80	2.10	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.10	1.90, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.5, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	36	32	68
		Mean	2.02	2.66	2.32
		SD, SE	0.333, 0.056	0.571, 0.101	0.557, 0.068
		Median	2.00	2.60	2.25
		Q1, Q3	1.75, 2.30	2.25, 2.80	2.00, 2.60
		Min, Max	1.4, 2.6	1.9, 4.2	1.4, 4.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	32	68
		Mean	0.17	0.60	0.38
		SD, SE	0.313, 0.052	0.473, 0.084	0.448, 0.054
		Median	0.20	0.60	0.35
		Q1, Q3	0.00, 0.45	0.30, 0.85	0.10, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.3, 1.9	-0.5, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.04 (0.077)	0.57 (0.108)	0.30 (0.080)
		95% CI	(-0.11, 0.19)	(0.36, 0.78)	(0.15, 0.46)
		LS Mean Difference (SE)		0.53 (0.096)	
		95% CI		(0.34, 0.72)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	1.86	2.06	1.95
		SD, SE	0.324, 0.053	0.287, 0.051	0.321, 0.038
		Median	1.80	2.10	1.90
		Q1, Q3	1.60, 2.10	1.90, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.5, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	38	32	70
		Mean	2.06	2.55	2.29
		SD, SE	0.335, 0.054	0.452, 0.080	0.462, 0.055
		Median	2.10	2.55	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.25, 2.80	2.00, 2.50
		Min, Max	1.3, 2.8	1.6, 3.7	1.3, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	0.20	0.50	0.33
		SD, SE	0.360, 0.058	0.397, 0.070	0.404, 0.048
		Median	0.20	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.50	0.15, 0.75	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.4, 1.1	-0.2, 1.5	-0.4, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.07 (0.083)	0.47 (0.103)	0.27 (0.082)
		95% CI	(-0.09, 0.24)	(0.27, 0.67)	(0.11, 0.43)
		LS Mean Difference (SE)		0.39 (0.090)	
		95% CI		(0.22, 0.57)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No		N1	28	36	64
	Baseline	n	28	36	64
		Mean	2.00	2.01	2.01
		SD, SE	0.291, 0.055	0.321, 0.053	0.305, 0.038
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.90, 2.25	1.80, 2.25	1.80, 2.25
		Min, Max	1.4, 2.4	1.3, 2.7	1.3, 2.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	2.00	2.01	2.01
		SD, SE	0.291, 0.055	0.321, 0.053	0.305, 0.038
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.90, 2.25	1.80, 2.25	1.80, 2.25
		Min, Max	1.4, 2.4	1.3, 2.7	1.3, 2.7
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	2.10	2.70	2.44
		SD, SE	0.386, 0.073	0.578, 0.096	0.582, 0.073
		Median	2.10	2.55	2.40
		Q1, Q3	1.80, 2.35	2.30, 3.00	2.10, 2.70
		Min, Max	1.5, 2.8	1.5, 4.6	1.5, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	0.10	0.69	0.43
		SD, SE	0.267, 0.050	0.574, 0.096	0.548, 0.068
		Median	0.10	0.65	0.30
		Q1, Q3	0.00, 0.30	0.25, 1.00	0.05, 0.75
		Min, Max	-0.5, 0.6	-0.2, 2.6	-0.5, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.03 (0.114)	0.58 (0.152)	0.28 (0.122)
		95% CI	(-0.25, 0.19)	(0.29, 0.88)	(0.04, 0.52)
		LS Mean Difference (SE)		0.61 (0.110)	
		95% CI		(0.40, 0.83)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	2.00	2.01	2.01
		SD, SE	0.291, 0.055	0.321, 0.053	0.305, 0.038
		Median	2.00	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.90, 2.25	1.80, 2.25	1.80, 2.25
		Min, Max	1.4, 2.4	1.3, 2.7	1.3, 2.7
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	2.08	2.50	2.32
		SD, SE	0.360, 0.068	0.446, 0.074	0.459, 0.057
		Median	2.05	2.50	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.20, 2.80	2.00, 2.60
		Min, Max	1.5, 2.7	1.8, 3.6	1.5, 3.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	0.08	0.49	0.31
		SD, SE	0.319, 0.060	0.399, 0.066	0.418, 0.052
		Median	0.10	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.20, 0.35	0.20, 0.70	0.00, 0.55
		Min, Max	-0.6, 0.7	-0.4, 1.6	-0.6, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.05 (0.110)	0.39 (0.123)	0.17 (0.107)
		95% CI	(-0.26, 0.17)	(0.15, 0.63)	(-0.04, 0.38)
		LS Mean Difference (SE)		0.44 (0.091)	
		95% CI		(0.26, 0.62)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = High		N1	29	37	66
	Baseline	n	29	37	66
		Mean	1.92	2.08	2.01
		SD, SE	0.343, 0.064	0.338, 0.055	0.346, 0.043
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.60, 2.20	1.90, 2.30	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 3.0	1.3, 3.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = High	Week 12	Baseline			
		n	27	37	64
		Mean	1.90	2.08	2.00
		SD, SE	0.336, 0.065	0.338, 0.055	0.345, 0.043
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.60, 2.20	1.90, 2.30	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	27	37	64
		Mean	2.00	2.59	2.34
		SD, SE	0.322, 0.062	0.551, 0.091	0.551, 0.069
		Median	2.00	2.50	2.30
		Q1, Q3	1.70, 2.30	2.20, 2.80	2.00, 2.60
		Min, Max	1.4, 2.6	1.5, 4.2	1.4, 4.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = High	Week 12	Change from Baseline			
		n	27	37	64
		Mean	0.09	0.51	0.33
		SD, SE	0.292, 0.056	0.466, 0.077	0.450, 0.056
		Median	0.10	0.50	0.30
		Q1, Q3	-0.10, 0.30	0.20, 0.80	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.3, 1.7	-0.5, 1.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.08 (0.093)	0.46 (0.111)	0.19 (0.091)
		95% CI	(-0.26, 0.11)	(0.24, 0.67)	(0.01, 0.37)
		LS Mean Difference (SE)		0.53 (0.096)	
		95% CI		(0.34, 0.72)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = High	Week 24	Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	1.92	2.08	2.01
		SD, SE	0.343, 0.064	0.338, 0.055	0.346, 0.043
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.60, 2.20	1.90, 2.30	1.80, 2.20
		Min, Max	1.3, 2.6	1.3, 3.0	1.3, 3.0
		Observed			
		n	29	37	66
		Mean	2.03	2.47	2.28
		SD, SE	0.348, 0.065	0.478, 0.079	0.478, 0.059
		Median	2.00	2.50	2.25
		Q1, Q3	1.80, 2.40	2.10, 2.80	2.00, 2.50
		Min, Max	1.3, 2.6	1.6, 3.7	1.3, 3.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = High	Week 24	Change from Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	0.11	0.39	0.27
		SD, SE	0.354, 0.066	0.430, 0.071	0.421, 0.052
		Median	0.20	0.30	0.20
		Q1, Q3	-0.10, 0.40	0.00, 0.70	0.00, 0.60
		Min, Max	-0.4, 1.0	-0.4, 1.5	-0.4, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.05 (0.091)	0.34 (0.097)	0.14 (0.083)
		95% CI	(-0.23, 0.13)	(0.15, 0.53)	(-0.02, 0.31)
		LS Mean Difference (SE)		0.39 (0.087)	
		95% CI		(0.22, 0.56)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = Low		N1	36	30	66
	Baseline	n	36	30	66
		Mean	1.92	1.98	1.95
		SD, SE	0.302, 0.050	0.255, 0.047	0.281, 0.035
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.15	1.90, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.4, 2.5	1.4, 2.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	1.92	1.98	1.95
		SD, SE	0.302, 0.050	0.255, 0.047	0.281, 0.035
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.15	1.90, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.4, 2.5	1.4, 2.5
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	2.11	2.80	2.42
		SD, SE	0.382, 0.064	0.590, 0.108	0.596, 0.073
		Median	2.10	2.75	2.30
		Q1, Q3	1.80, 2.35	2.30, 3.10	2.00, 2.70
		Min, Max	1.4, 2.8	1.9, 4.6	1.4, 4.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	0.18	0.82	0.47
		SD, SE	0.296, 0.049	0.564, 0.103	0.539, 0.066
		Median	0.20	0.80	0.40
		Q1, Q3	0.00, 0.35	0.40, 1.00	0.10, 0.80
		Min, Max	-0.5, 0.7	-0.2, 2.6	-0.5, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.05 (0.069)	0.72 (0.117)	0.39 (0.078)
		95% CI	(-0.08, 0.19)	(0.49, 0.95)	(0.23, 0.54)
		LS Mean Difference (SE)		0.67 (0.114)	
		95% CI		(0.45, 0.89)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	1.92	1.98	1.95
		SD, SE	0.302, 0.050	0.255, 0.047	0.281, 0.035
		Median	1.90	2.00	2.00
		Q1, Q3	1.70, 2.15	1.90, 2.20	1.70, 2.20
		Min, Max	1.4, 2.4	1.4, 2.5	1.4, 2.5
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	2.11	2.60	2.33
		SD, SE	0.342, 0.057	0.403, 0.074	0.444, 0.055
		Median	2.10	2.60	2.40
		Q1, Q3	1.90, 2.40	2.40, 2.80	2.00, 2.60
		Min, Max	1.5, 2.8	1.8, 3.6	1.5, 3.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.5.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline and Percent change from baseline in Serum phosphorus
Primary Analysis Set_Week 24 Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	0.19	0.62	0.38
		SD, SE	0.342, 0.057	0.319, 0.058	0.394, 0.049
		Median	0.20	0.60	0.40
		Q1, Q3	-0.05, 0.40	0.50, 0.80	0.10, 0.60
		Min, Max	-0.6, 1.1	0.0, 1.6	-0.6, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.05 (0.068)	0.53 (0.083)	0.29 (0.065)
		95% CI	(-0.08, 0.19)	(0.36, 0.69)	(0.16, 0.42)
		LS Mean Difference (SE)		0.47 (0.077)	
		95% CI		(0.32, 0.62)	
		p-value		<.0001	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline or percent change from baseline for serum phosphorus as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of serum phosphorus as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADLB.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s_lab-gee.sas

Table 2.2.1.1.24.1

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Worst Pain at BL <= 6	N1	17	27
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	17 (100.0%)	3 (11.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	88.9%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	100.0%	12.7%
	95% C.I.	0.0%, 100.0%	3.7%, 35.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	>999.999	
	95% C.I. of odds ratio	<0.001, >999.999	
	P-value	0.9624	
	RR[3] (95% CI), P-value	9.000 (3.097, 26.156), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.000 (0.000, 464E143), 0.9318	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.889 (0.770, 1.000)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.1

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Worst Pain at BL > 6	N1	51	39
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	46 (90.2%)	2 (5.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	85.1%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	93.0%	7.2%
	95% C.I.	77.9%, 98.0%	1.6%, 27.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	170.780	
	95% C.I. of odds ratio	29.651, 983.629	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	17.588 (4.546, 68.044), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	170.780 (30.382, 959.960), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.851 (0.744, 0.958)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.2

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Baseline BPI Average Pain

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Average Pain at BL <= 6	N1	48	49
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	45 (93.8%)	4 (8.2%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	85.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	96.8%	11.0%
	95% C.I.	87.2%, 99.3%	4.0%, 26.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	245.190	
	95% C.I. of odds ratio	39.685, >999.999	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	11.484 (4.477, 29.458), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	245.185 (40.625, 1479.76), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.856 (0.753, 0.959)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.2

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Baseline BPI Average Pain

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Average Pain at BL > 6	N1	20	17
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	18 (90.0%)	1 (5.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	84.1%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	88.2%	3.3%
	95% C.I.	61.4%, 97.2%	0.3%, 30.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	218.133	
	95% C.I. of odds ratio	11.502, >999.999	
	P-value	0.0007	
	RR[3] (95% CI), P-value	15.300 (2.272, 103.02), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	218.132 (12.771, 3725.76), 0.0002	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.841 (0.669, 1.000)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.3

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Region

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
North America/EU	N1	58	58
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	55 (94.8%)	5 (8.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	86.2%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	96.0%	10.8%
	95% C.I.	86.1%, 98.9%	4.2%, 25.2%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	196.332	
	95% C.I. of odds ratio	43.026, 895.891	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	11.000 (4.749, 25.481), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	196.332 (43.731, 881.442), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.862 (0.770, 0.954)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.3

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Region

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Asia	N1	10	8
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	8 (80.0%)	0 (0.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	80.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	99.8%	0.0%
	95% C.I.	0.0%, 100.0%	0.0%, 100.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	>999.999	
	95% C.I. of odds ratio	<0.001, >999.999	
	P-value	0.9535	
	RR[3] (95% CI), P-value		
	ARR[3] (95% CI), P-value	3.483E8 (0.000, 614E170), 0.9188	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.800 (0.552, 1.000)	
	P-value	0.0011	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.4

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Gender

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Sex = Male	N1	24	23
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	21 (87.5%)	1 (4.3%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	83.2%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	85.1%	3.1%
	95% C.I.	60.1%, 95.6%	0.3%, 25.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	178.633	
	95% C.I. of odds ratio	14.579, >999.999	
	P-value	0.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	20.125 (2.942, 137.66), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	178.632 (15.619, 2043.02), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.832 (0.675, 0.988)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.4

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Gender

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Sex = Female	N1	44	43
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	42 (95.5%)	4 (9.3%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	86.2%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	97.8%	13.4%
	95% C.I.	88.8%, 99.6%	4.9%, 31.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	290.033	
	95% C.I. of odds ratio	39.127, >999.999	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	10.261 (4.026, 26.151), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	290.024 (40.272, 2088.65), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.862 (0.755, 0.968)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.5

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Race

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Race = White	N1	55	53
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	52 (94.5%)	5 (9.4%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	85.1%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	95.6%	11.5%
	95% C.I.	85.2%, 98.8%	4.5%, 26.5%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	167.532	
	95% C.I. of odds ratio	36.617, 766.501	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	10.022 (4.341, 23.135), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	167.532 (37.265, 753.184), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.851 (0.752, 0.950)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.5

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Race

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Race = Non-White	N1	13	13
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	11 (84.6%)	0 (0.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	84.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	99.8%	0.0%
	95% C.I.	0.0%, 100.0%	0.0%, 100.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	>999.999	
	95% C.I. of odds ratio	<0.001, >999.999	
	P-value	0.9428	
	RR[3] (95% CI), P-value		
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.35E8 (0.000, 169E135), 0.9018	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.846 (0.650, 1.000)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.6

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Age

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Age <= 41 Years	N1	31	36
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	29 (93.5%)	2 (5.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	88.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	93.5%	5.6%
	95% C.I.	77.1%, 98.4%	1.4%, 20.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	246.500	
	95% C.I. of odds ratio	31.419, >999.999	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	16.839 (4.365, 64.956), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	246.500 (32.647, 1861.19), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.880 (0.766, 0.994)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.6

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Age

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Age > 41 Years	N1	37	30
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	34 (91.9%)	3 (10.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	81.9%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	93.1%	10.7%
	95% C.I.	78.5%, 98.0%	3.4%, 29.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	113.075	
	95% C.I. of odds ratio	18.471, 692.213	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	9.189 (3.128, 26.999), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	113.075 (19.115, 668.905), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.819 (0.680, 0.958)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.7

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	N1	39	41
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	35 (89.7%)	5 (12.2%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	77.5%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	96.0%	23.5%
	95% C.I.	84.6%, 99.1%	8.8%, 49.3%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	78.796	
	95% C.I. of odds ratio	16.210, 383.033	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	7.359 (3.215, 16.846), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	78.796 (16.617, 373.632), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.775 (0.637, 0.914)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.7

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	N1	29	25
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	28 (96.6%)	0 (0.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	96.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	100.0%	0.0%
	95% C.I.	0.0%, 100.0%	0.0%, 100.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	>999.999	
	95% C.I. of odds ratio	<0.001, >999.999	
	P-value	0.9407	
	RR[3] (95% CI), P-value		
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.46E11 (0.000, 602E173), 0.8943	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.966 (0.899, 1.000)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.8

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	N1	30	37
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	27 (90.0%)	3 (8.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	81.9%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	94.9%	13.3%
	95% C.I.	78.2%, 99.0%	3.9%, 36.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	121.801	
	95% C.I. of odds ratio	18.858, 786.688	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	11.100 (3.727, 33.057), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	121.801 (19.535, 759.428), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.819 (0.680, 0.958)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.8

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	N1	38	29
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	36 (94.7%)	2 (6.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	87.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	94.9%	7.2%
	95% C.I.	79.3%, 98.9%	1.5%, 27.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	241.785	
	95% C.I. of odds ratio	30.762, >999.999	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	13.737 (3.599, 52.428), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	241.785 (31.985, 1827.75), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.878 (0.762, 0.995)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.9

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	N1	32	42
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	28 (87.5%)	4 (9.5%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	78.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	91.5%	13.2%
	95% C.I.	74.2%, 97.6%	4.7%, 32.2%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	70.954	
	95% C.I. of odds ratio	14.847, 339.094	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	9.188 (3.584, 23.550), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	70.939 (15.246, 330.074), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.780 (0.635, 0.925)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.9

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	N1	35	24
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	34 (97.1%)	1 (4.2%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	93.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	97.3%	4.4%
	95% C.I.	78.1%, 99.7%	0.4%, 32.3%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	776.901	
	95% C.I. of odds ratio	43.415, >999.999	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	23.314 (3.420, 158.95), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	776.818 (46.205, 13060.1), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.930 (0.833, 1.000)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.10

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	N1	30	37
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	27 (90.0%)	3 (8.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	81.9%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	94.8%	13.4%
	95% C.I.	78.2%, 98.9%	4.0%, 36.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	118.407	
	95% C.I. of odds ratio	18.388, 762.452	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	11.100 (3.727, 33.057), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	118.407 (19.047, 736.073), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.819 (0.680, 0.958)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.10

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	N1	38	29
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	36 (94.7%)	2 (6.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	87.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	94.9%	7.1%
	95% C.I.	78.7%, 98.9%	1.5%, 27.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	242.642	
	95% C.I. of odds ratio	30.878, >999.999	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	13.737 (3.599, 52.428), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	242.642 (32.105, 1833.83), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.878 (0.762, 0.995)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.11

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Pain Medication Use at BL = Yes	N1	47	44
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	45 (95.7%)	3 (6.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	88.9%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	97.1%	8.8%
	95% C.I.	86.1%, 99.4%	2.7%, 24.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	343.544	
	95% C.I. of odds ratio	48.065, >999.999	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	14.043 (4.703, 41.933), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	343.532 (49.381, 2389.85), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.889 (0.795, 0.983)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.11

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Pain Medication Use at BL cat=No	N1	21	22
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	18 (85.7%)	2 (9.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	76.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	88.1%	11.0%
	95% C.I.	56.0%, 97.7%	1.9%, 44.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	59.700	
	95% C.I. of odds ratio	8.375, 425.569	
	P-value	0.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	9.429 (2.486, 35.753), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	59.698 (8.887, 401.013), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.766 (0.574, 0.958)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.12

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	N1	17	13
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	17 (100.0%)	3 (23.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	76.9%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	100.0%	32.0%
	95% C.I.	0.0%, 100.0%	8.2%, 71.2%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	>999.999	
	95% C.I. of odds ratio	<0.001, >999.999	
	P-value	0.9610	
	RR[3] (95% CI), P-value	4.333 (1.606, 11.691), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.000 (0.000, 865E146), 0.9337	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.769 (0.540, 0.998)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.12

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	N1	51	53
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	46 (90.2%)	2 (3.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	86.4%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	90.0%	3.7%
	95% C.I.	75.8%, 96.3%	0.8%, 15.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	236.860	
	95% C.I. of odds ratio	42.204, >999.999	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	23.902 (6.119, 93.361), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	236.857 (43.085, 1302.10), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.864 (0.768, 0.961)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.14

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	N1	32	38
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	30 (93.8%)	0 (0.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	93.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	90.0%	0.0%
	95% C.I.	65.9%, 97.7%	0.0%, 100.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	>999.999	
	95% C.I. of odds ratio	<0.001, >999.999	
	P-value	0.9610	
	RR[3] (95% CI), P-value		
	ARR[3] (95% CI), P-value	3.491E7 (0.000, 434E172), 0.9295	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.938 (0.854, 1.000)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.14

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	N1	36	28
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	33 (91.7%)	5 (17.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	73.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	95.0%	25.0%
	95% C.I.	81.5%, 98.8%	10.1%, 49.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	56.979	
	95% C.I. of odds ratio	10.633, 305.334	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	5.133 (2.305, 11.430), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	56.979 (10.993, 295.335), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.738 (0.570, 0.906)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.15

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: 6MWT at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
6MWT score at BL = High	N1	37	29
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	33 (89.2%)	0 (0.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	89.2%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	89.1%	0.0%
	95% C.I.	70.6%, 96.5%	0.0%, 100.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	>999.999	
	95% C.I. of odds ratio	<0.001, >999.999	
	P-value	0.9685	
	RR[3] (95% CI), P-value		
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.222E7 (0.000, 855E196), 0.9423	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.892 (0.792, 0.992)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.1.1.24.15

Subgroup Analysis: proportion of subjects achieving mean serum phosphorus levels above the lower limit of normal (LLN; 2.5 mg/dL [0.81 mmol/L]) at the mid-point of the dose interval, as averaged across dose cycles between between Baseline and Week 24.

Subgroup: 6MWT at Baseline

(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
6MWT score at BL = Low	N1	30	36
	Achieved Mean Serum Phosphorus - n(%)	29 (96.7%)	5 (13.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	82.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Achieved Mean Serum Phosphorus - %	98.1%	19.3%
	95% C.I.	84.8%, 99.8%	7.7%, 40.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	216.409	
	95% C.I. of odds ratio	20.878, >999.999	
	P-value	<.0001	
	RR[3] (95% CI), P-value	6.960 (3.077, 15.741), <.0001	
	ARR[3] (95% CI), P-value	216.393 (21.836, 2144.40), 0.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.828 (0.698, 0.958)	
	P-value	<.0001	

N=The number of subjects in each treatment group. N1=The number of subjects in the analysis population of each subgroup.

1. A logistic regression model includes treatment group and baseline age and baseline BPI Average Pain as stratification factor , baseline value as a continuous covariate. The estimated responder rate, 95% CI, and odds ratio are from the logistic regression model.

2. RR: Relative Risk

3. ARR: Adjusted Relative Risk

4. ARD: Absolute Risk Difference (KRN23 minus Placebo)

Data source: ADPHOS.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t-phos-SUB.sas

Table 2.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Worst Pain at BL <= 6		N1	27	17	44	27	17	44
	Baseline	n	27	16	43	27	16	43
		Mean	417.26	383.63	404.74	59.75	55.30	58.09
		SD, SE	100.269, 19.297	112.350, 28.087	104.893, 15.996	13.242, 2.548	17.584, 4.396	14.957, 2.281
		Median	412.00	356.00	396.00	59.75	54.72	58.23
		Q1, Q3	366.00, 486.00	314.00, 455.50	334.00, 473.00	52.53, 69.56	42.13, 65.85	46.99, 68.63
		Min, Max	237.0, 615.0	203.0, 643.0	203.0, 643.0	33.5, 85.7	25.9, 92.4	25.9, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline						
		n	27	16	43	27	16	43
		Mean	417.26	383.63	404.74	59.75	55.30	58.09
		SD, SE	100.269, 19.297	112.350, 28.087	104.893, 15.996	13.242, 2.548	17.584, 4.396	14.957, 2.281
		Median	412.00	356.00	396.00	59.75	54.72	58.23
		Q1, Q3	366.00, 486.00	314.00, 455.50	334.00, 473.00	52.53, 69.56	42.13, 65.85	46.99, 68.63
		Min, Max	237.0, 615.0	203.0, 643.0	203.0, 643.0	33.5, 85.7	25.9, 92.4	25.9, 92.4
		Observed						
		n	27	16	43	27	16	43
		Mean	406.41	416.44	410.14	58.38	59.97	58.97
		SD, SE	90.967, 17.507	101.140, 25.285	93.808, 14.306	12.463, 2.398	15.861, 3.965	13.660, 2.083
		Median	412.00	395.00	403.00	57.88	58.03	57.88
		Q1, Q3	348.00, 457.00	369.50, 481.00	360.00, 462.00	48.53, 68.96	52.94, 67.92	50.88, 68.07
		Min, Max	227.0, 573.0	240.0, 660.0	227.0, 660.0	32.1, 79.1	30.6, 94.9	30.6, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline						
		n	27	16	43	27	16	43
		Mean	-10.85	32.81	5.40	-1.37	4.67	0.88
		SD, SE	26.900, 5.177	33.044, 8.261	35.972, 5.486	3.948, 0.760	4.754, 1.188	5.144, 0.784
		Median	-6.00	25.00	0.00	-0.87	3.80	0.05
		Q1, Q3	-29.00, 4.00	12.50, 56.00	-16.00, 26.00	-4.32, 0.63	1.73, 8.45	-2.35, 3.99
		Min, Max	-64.0, 37.0	-16.0, 93.0	-64.0, 93.0	-8.7, 6.3	-2.4, 12.8	-8.7, 12.8
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-25.58 (6.204)	12.53 (7.993)		-3.79 (0.897)	1.55 (1.095)	
		95% CI	(-37.74, -13.42)	(-3.14, 28.20)		(-5.55, -2.03)	(-0.60, 3.69)	
		LS Mean Difference (SE)		38.11 (7.668)			5.34 (1.128)	
		95% CI		(23.08, 53.14)			(3.13, 7.55)	
		p-value		<.0001			<.0001	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline						
		n	27	16	43	27	16	43
		Mean	417.26	383.63	404.74	59.75	55.30	58.09
		SD, SE	100.269, 19.297	112.350, 28.087	104.893, 15.996	13.242, 2.548	17.584, 4.396	14.957, 2.281
		Median	412.00	356.00	396.00	59.75	54.72	58.23
		Q1, Q3	366.00, 486.00	314.00, 455.50	334.00, 473.00	52.53, 69.56	42.13, 65.85	46.99, 68.63
		Min, Max	237.0, 615.0	203.0, 643.0	203.0, 643.0	33.5, 85.7	25.9, 92.4	25.9, 92.4
		Observed						
		n	27	16	43	27	16	43
		Mean	400.44	415.31	405.98	57.43	59.96	58.37
		SD, SE	97.746, 18.811	100.213, 25.053	97.745, 14.906	12.734, 2.451	16.167, 4.042	13.974, 2.131
		Median	400.00	394.00	400.00	58.70	59.41	59.36
		Q1, Q3	335.00, 465.00	375.50, 450.00	365.00, 452.00	49.70, 63.96	53.11, 65.61	49.70, 63.96
		Min, Max	221.0, 617.0	231.0, 619.0	221.0, 619.0	31.3, 85.2	29.5, 89.1	29.5, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline						
		n	27	16	43	27	16	43
		Mean	-16.81	31.69	1.23	-2.32	4.66	0.27
		SD, SE	36.422, 7.009	49.976, 12.494	47.706, 7.275	5.122, 0.986	7.183, 1.796	6.806, 1.038
		Median	-18.00	28.00	-3.00	-2.59	4.01	-0.28
		Q1, Q3	-39.00, 9.00	-4.50, 74.00	-28.00, 28.00	-5.66, 1.33	-0.57, 10.39	-3.85, 3.83
		Min, Max	-109.0, 48.0	-38.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 6.8	-5.2, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-31.54 (7.638)	11.40 (11.095)		-4.74 (1.091)	1.53 (1.588)	
		95% CI	(-46.51, -16.57)	(-10.34, 33.15)		(-6.88, -2.60)	(-1.58, 4.64)	
		LS Mean Difference (SE)		42.95 (12.539)			6.27 (1.817)	
		95% CI		(18.37, 67.52)			(2.71, 9.83)	
		p-value		0.0006			0.0006	
		HedgesG (95% CI)		1.110 (0.448; 1.771)			1.123 (0.460; 1.785)	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Worst Pain at BL > 6		N1	39	51	90	39	51	90
	Baseline	n	38	51	89	38	51	89
		Mean	332.00	348.35	341.37	46.92	50.22	48.81
		SD, SE	91.271, 14.806	108.291, 15.164	101.153, 10.722	13.806, 2.240	15.221, 2.131	14.645, 1.552
		Median	330.50	347.00	336.00	46.56	50.60	48.13
		Q1, Q3	279.00, 376.00	283.00, 437.00	283.00, 416.00	38.96, 56.21	42.80, 62.54	40.01, 60.25
		Min, Max	160.0, 534.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 88.4	7.6, 80.4	7.6, 88.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Worst Pain at BL > Week 12 6	Baseline							
		n	37	48	85	37	48	85
		Mean	333.43	346.63	340.88	47.10	49.98	48.73
		SD, SE	92.096, 15.141	110.984, 16.019	102.812, 11.152	13.947, 2.293	15.580, 2.249	14.874, 1.613
		Median	335.00	344.50	336.00	46.56	50.29	48.13
		Q1, Q3	289.00, 376.00	280.50, 443.50	283.00, 419.00	38.96, 56.21	42.65, 63.15	39.95, 60.25
		Min, Max	160.0, 534.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 88.4	7.6, 80.4	7.6, 88.4
		Observed						
		n	37	48	85	37	48	85
		Mean	345.03	359.81	353.38	48.57	52.04	50.53
		SD, SE	98.685, 16.224	104.920, 15.144	101.919, 11.055	13.850, 2.277	15.034, 2.170	14.549, 1.578
		Median	328.00	358.00	350.00	48.13	51.92	50.35
		Q1, Q3	291.00, 403.00	308.50, 431.50	304.00, 423.00	41.29, 54.01	45.03, 63.78	43.35, 59.24
		Min, Max	170.0, 600.0	80.0, 542.0	80.0, 600.0	25.3, 84.6	11.1, 80.0	11.1, 84.6

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline						
		n	37	48	85	37	48	85
		Mean	11.59	13.19	12.49	1.47	2.06	1.81
		SD, SE	45.698, 7.513	43.416, 6.267	44.162, 4.790	6.366, 1.047	6.322, 0.913	6.310, 0.684
		Median	11.00	9.00	10.00	1.69	1.34	1.51
		Q1, Q3	-10.00, 40.00	-3.50, 32.50	-7.00, 37.00	-1.39, 5.89	-0.43, 4.68	-0.94, 5.75
		Min, Max	-95.0, 132.0	-136.0, 155.0	-136.0, 155.0	-14.5, 16.4	-16.8, 24.6	-16.8, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	4.04 (14.351)	7.87 (11.527)		0.10 (1.876)	1.17 (1.504)	
		95% CI	(-24.09, 32.16)	(-14.72, 30.46)		(-3.58, 3.78)	(-1.77, 4.12)	
		LS Mean Difference (SE)		3.83 (9.789)			1.07 (1.387)	
		95% CI		(-15.35, 23.02)			(-1.64, 3.79)	
		p-value		0.6955			0.4386	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Worst Pain at BL > Week 24 6	Baseline							
		n	37	49	86	37	49	86
		Mean	330.81	351.63	342.67	46.63	50.75	48.97
		SD, SE	92.232, 15.163	108.734, 15.533	101.916, 10.990	13.878, 2.282	15.208, 2.173	14.710, 1.586
		Median	326.00	347.00	338.50	46.55	51.30	48.38
		Q1, Q3	279.00, 374.00	300.00, 437.00	283.00, 419.00	38.96, 53.01	43.16, 62.54	40.01, 60.37
		Min, Max	160.0, 534.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 88.4	7.6, 80.4	7.6, 88.4
	Observed							
		n	37	49	86	37	49	86
		Mean	346.81	370.39	360.24	48.77	53.63	51.54
		SD, SE	102.749, 16.892	109.729, 15.676	106.811, 11.518	14.482, 2.381	15.605, 2.229	15.239, 1.643
		Median	340.00	360.00	357.00	48.84	53.56	50.36
		Q1, Q3	300.00, 411.00	317.00, 461.00	302.00, 437.00	42.46, 54.86	45.49, 65.60	44.29, 61.67
		Min, Max	156.0, 575.0	100.0, 587.0	100.0, 587.0	23.9, 82.9	13.8, 86.8	13.8, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline						
		n	37	49	86	37	49	86
		Mean	16.00	18.76	17.57	2.15	2.89	2.57
		SD, SE	42.145, 6.929	48.757, 6.965	45.789, 4.938	5.761, 0.947	7.187, 1.027	6.585, 0.710
		Median	14.00	19.00	16.50	2.08	2.69	2.58
		Q1, Q3	-6.00, 40.00	-4.00, 47.00	-6.00, 45.00	-0.86, 5.73	-0.42, 6.64	-0.81, 6.32
		Min, Max	-64.0, 125.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-10.1, 15.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	7.16 (13.643)	13.44 (11.608)		0.58 (1.778)	2.00 (1.552)	
		95% CI	(-19.58, 33.90)	(-9.31, 36.19)		(-2.91, 4.06)	(-1.04, 5.05)	
		LS Mean Difference (SE)		6.28 (10.168)			1.43 (1.444)	
		95% CI		(-13.65, 26.21)			(-1.40, 4.26)	
		p-value		0.5371			0.3235	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Average Pain at BL <= 6		N1	49	48	97	49	48	97
	Baseline	n	49	47	96	49	47	96
		Mean	385.86	368.43	377.32	54.78	53.31	54.06
		SD, SE	106.379, 15.197	100.163, 14.610	103.210, 10.534	15.403, 2.200	14.872, 2.169	15.084, 1.539
		Median	382.00	352.00	374.00	56.50	51.30	54.69
		Q1, Q3	291.00, 455.00	300.00, 437.00	296.50, 450.50	41.53, 65.35	42.80, 63.81	42.34, 64.58
		Min, Max	164.0, 615.0	146.0, 643.0	146.0, 643.0	24.7, 88.4	22.3, 92.4	22.3, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline						
		n	48	45	93	48	45	93
		Mean	388.08	366.84	377.81	55.09	53.08	54.12
		SD, SE	106.345, 15.350	102.088, 15.218	104.287, 10.814	15.413, 2.225	15.153, 2.259	15.238, 1.580
		Median	388.00	347.00	374.00	56.65	50.60	54.48
		Q1, Q3	293.50, 459.00	300.00, 437.00	297.00, 455.00	41.53, 66.10	42.80, 63.81	42.49, 65.35
		Min, Max	164.0, 615.0	146.0, 643.0	146.0, 643.0	24.7, 88.4	22.3, 92.4	22.3, 92.4
		Observed						
		n	48	45	93	48	45	93
		Mean	390.85	384.00	387.54	55.46	55.66	55.55
		SD, SE	102.972, 14.863	98.032, 14.614	100.125, 10.382	14.632, 2.112	14.799, 2.206	14.633, 1.517
		Median	403.00	377.00	386.00	55.99	54.87	54.99
		Q1, Q3	316.50, 465.00	323.00, 425.00	320.00, 457.00	44.51, 65.58	45.37, 67.69	45.37, 66.26
		Min, Max	175.0, 600.0	160.0, 660.0	160.0, 660.0	25.3, 84.6	24.5, 94.9	24.5, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline						
		n	48	45	93	48	45	93
		Mean	2.77	17.16	9.73	0.37	2.58	1.44
		SD, SE	40.266, 5.812	36.085, 5.379	38.772, 4.020	5.556, 0.802	4.941, 0.737	5.355, 0.555
		Median	-1.50	14.00	6.00	-0.15	2.03	1.05
		Q1, Q3	-25.00, 29.00	3.00, 37.00	-8.00, 33.00	-3.50, 4.02	0.46, 4.85	-0.96, 4.74
		Min, Max	-64.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-9.5, 16.4	-16.8, 12.8	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-3.13 (7.930)	9.66 (7.400)		-0.59 (1.028)	1.48 (0.972)	
		95% CI	(-18.67, 12.41)	(-4.85, 24.16)		(-2.61, 1.42)	(-0.43, 3.38)	
		LS Mean Difference (SE)		12.79 (7.524)			2.07 (1.019)	
		95% CI		(-1.96, 27.54)			(0.07, 4.07)	
		p-value		0.0892			0.0422	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline						
		n	49	47	96	49	47	96
		Mean	385.86	368.43	377.32	54.78	53.31	54.06
		SD, SE	106.379, 15.197	100.163, 14.610	103.210, 10.534	15.403, 2.200	14.872, 2.169	15.084, 1.539
		Median	382.00	352.00	374.00	56.50	51.30	54.69
		Q1, Q3	291.00, 455.00	300.00, 437.00	296.50, 450.50	41.53, 65.35	42.80, 63.81	42.34, 64.58
		Min, Max	164.0, 615.0	146.0, 643.0	146.0, 643.0	24.7, 88.4	22.3, 92.4	22.3, 92.4
		Observed						
		n	49	47	96	49	47	96
		Mean	384.29	386.04	385.15	54.49	56.00	55.23
		SD, SE	108.251, 15.464	99.427, 14.503	103.482, 10.562	15.012, 2.145	15.074, 2.199	14.982, 1.529
		Median	400.00	379.00	392.00	54.74	56.07	56.03
		Q1, Q3	300.00, 465.00	321.00, 452.00	318.00, 452.00	43.12, 63.82	46.85, 65.60	45.58, 64.32
		Min, Max	158.0, 617.0	109.0, 619.0	109.0, 619.0	23.9, 85.2	16.7, 89.1	16.7, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline						
		n	49	47	96	49	47	96
		Mean	-1.57	17.62	7.82	-0.29	2.69	1.17
		SD, SE	45.143, 6.449	44.408, 6.478	45.580, 4.652	6.206, 0.887	6.381, 0.931	6.436, 0.657
		Median	-1.00	15.00	7.50	-0.08	2.27	1.09
		Q1, Q3	-32.00, 24.00	-14.00, 40.00	-22.00, 30.50	-4.47, 3.83	-2.05, 6.64	-3.00, 4.42
		Min, Max	-109.0, 125.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 15.7	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-7.35 (8.255)	10.27 (7.856)		-1.24 (1.081)	1.61 (1.093)	
		95% CI	(-23.52, 8.83)	(-5.13, 25.66)		(-3.36, 0.88)	(-0.53, 3.75)	
		LS Mean Difference (SE)		17.61 (8.831)			2.85 (1.234)	
		95% CI		(0.30, 34.92)			(0.43, 5.27)	
		p-value		0.0461			0.0208	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Average Pain at BL > 6		N1	17	20	37	17	20	37
	Baseline	n	16	20	36	16	20	36
		Mean	310.94	329.40	321.19	44.49	47.03	45.90
		SD, SE	69.991, 17.498	127.316, 28.469	104.811, 17.469	10.159, 2.540	17.485, 3.910	14.555, 2.426
		Median	320.50	344.50	335.50	46.58	48.83	46.58
		Q1, Q3	288.50, 358.50	244.00, 453.50	276.50, 366.50	40.35, 51.09	37.34, 61.86	38.92, 54.19
		Min, Max	160.0, 419.0	55.0, 487.0	55.0, 487.0	23.1, 57.8	7.6, 70.0	7.6, 70.0

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Baseline						
		n	16	19	35	16	19	35
		Mean	310.94	329.89	321.23	44.49	47.11	45.91
		SD, SE	69.991, 17.498	130.785, 30.004	106.341, 17.975	10.159, 2.540	17.961, 4.121	14.767, 2.496
		Median	320.50	347.00	336.00	46.58	52.05	46.61
		Q1, Q3	288.50, 358.50	241.00, 457.00	276.00, 369.00	40.35, 51.09	36.79, 62.54	37.88, 54.72
		Min, Max	160.0, 419.0	55.0, 487.0	55.0, 487.0	23.1, 57.8	7.6, 70.0	7.6, 70.0
		Observed						
		n	16	19	35	16	19	35
		Mean	311.13	350.21	332.34	44.47	50.16	47.56
		SD, SE	57.690, 14.422	122.747, 28.160	99.172, 16.763	7.890, 1.973	16.851, 3.866	13.640, 2.306
		Median	322.50	371.00	328.00	44.87	55.22	48.13
		Q1, Q3	292.50, 350.00	304.00, 442.00	294.00, 395.00	42.20, 49.73	45.15, 64.13	43.10, 55.70
		Min, Max	170.0, 381.0	80.0, 499.0	80.0, 499.0	26.0, 55.3	11.1, 69.1	11.1, 69.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline						
		n	16	19	35	16	19	35
		Mean	0.19	20.32	11.11	-0.02	3.05	1.65
		SD, SE	41.291, 10.323	53.834, 12.350	48.887, 8.263	5.987, 1.497	8.239, 1.890	7.360, 1.244
		Median	-3.50	22.00	7.00	-0.44	3.11	0.91
		Q1, Q3	-14.50, 33.50	-12.00, 57.00	-14.00, 44.00	-2.08, 4.88	-1.59, 8.54	-1.86, 6.58
		Min, Max	-95.0, 60.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 8.7	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-5.30 (13.669)	18.77 (5.617)		-1.40 (2.141)	2.36 (0.871)	
		95% CI	(-32.09, 21.49)	(7.76, 29.78)		(-5.60, 2.79)	(0.66, 4.07)	
		LS Mean Difference (SE)		24.07 (15.787)			3.77 (2.373)	
		95% CI		(-6.87, 55.01)			(-0.88, 8.42)	
		p-value		0.1273			0.1124	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Baseline						
		n	15	18	33	15	18	33
		Mean	306.60	336.22	322.76	43.62	48.11	46.07
		SD, SE	70.186, 18.122	131.550, 31.007	107.578, 18.727	9.869, 2.548	17.927, 4.225	14.782, 2.573
		Median	315.00	349.00	336.00	46.56	52.07	46.61
		Q1, Q3	277.00, 353.00	247.00, 457.00	277.00, 364.00	39.95, 50.22	37.88, 62.54	39.95, 53.65
		Min, Max	160.0, 419.0	55.0, 487.0	55.0, 487.0	23.1, 57.8	7.6, 70.0	7.6, 70.0
		Observed						
		n	15	18	33	15	18	33
		Mean	320.93	369.44	347.39	45.68	53.07	49.71
		SD, SE	68.034, 17.566	131.639, 31.028	108.778, 18.936	9.362, 2.417	18.035, 4.251	15.003, 2.612
		Median	340.00	360.00	347.00	48.03	54.92	49.31
		Q1, Q3	305.00, 361.00	300.00, 478.00	305.00, 400.00	43.97, 50.32	44.78, 69.45	44.78, 56.42
		Min, Max	156.0, 400.0	100.0, 524.0	100.0, 524.0	23.9, 56.4	13.8, 76.2	13.8, 76.2

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline						
		n	15	18	33	15	18	33
		Mean	14.33	33.22	24.64	2.06	4.97	3.65
		SD, SE	32.202, 8.314	59.263, 13.968	49.099, 8.547	4.443, 1.147	8.914, 2.101	7.280, 1.267
		Median	17.00	36.50	26.00	2.52	5.00	3.71
		Q1, Q3	-6.00, 40.00	9.00, 55.00	0.00, 47.00	-0.81, 5.83	1.45, 8.75	0.10, 6.73
		Min, Max	-62.0, 61.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-8.5, 7.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	4.81 (13.329)	31.11 (7.724)		0.05 (2.084)	4.22 (1.198)	
		95% CI	(-21.32, 30.93)	(15.97, 46.25)		(-4.04, 4.13)	(1.87, 6.57)	
		LS Mean Difference (SE)		26.30 (17.228)			4.17 (2.564)	
		95% CI		(-7.47, 60.06)			(-0.85, 9.20)	
		p-value		0.1269			0.1038	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
North America/EU		N1	58	58	116	58	58	116
	Baseline	n	57	57	114	57	57	114
		Mean	366.11	359.14	362.62	52.35	51.92	52.14
		SD, SE	101.055, 13.385	102.400, 13.563	101.339, 9.491	14.636, 1.939	14.762, 1.955	14.636, 1.371
		Median	367.00	351.00	356.00	51.95	52.01	51.98
		Q1, Q3	291.00, 434.00	307.00, 437.00	297.00, 437.00	41.09, 60.25	43.16, 62.54	42.19, 62.10
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
North America/EU	Week 12	Baseline						
		n	56	54	110	56	54	110
		Mean	367.66	358.20	363.02	52.57	51.80	52.19
		SD, SE	101.278, 13.534	104.729, 14.252	102.622, 9.785	14.673, 1.961	15.085, 2.053	14.813, 1.412
		Median	368.00	349.00	356.00	52.30	51.30	51.98
		Q1, Q3	293.50, 437.00	300.00, 438.00	297.00, 438.00	41.31, 61.17	42.80, 63.76	42.19, 62.20
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	56	54	110	56	54	110
		Mean	369.00	380.15	374.47	52.75	55.05	53.88
		SD, SE	95.782, 12.799	102.194, 13.907	98.684, 9.409	13.678, 1.828	14.710, 2.002	14.176, 1.352
		Median	361.00	378.50	369.50	50.61	55.46	52.03
		Q1, Q3	302.00, 441.00	318.00, 440.00	311.00, 440.00	43.41, 61.99	45.37, 65.99	44.49, 64.13
		Min, Max	170.0, 600.0	80.0, 660.0	80.0, 660.0	25.3, 84.6	11.1, 94.9	11.1, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
North America/EU	Week 12	Change from Baseline						
		n	56	54	110	56	54	110
		Mean	1.34	21.94	11.45	0.18	3.25	1.68
		SD, SE	38.606, 5.159	39.375, 5.358	40.162, 3.829	5.521, 0.738	5.899, 0.803	5.889, 0.561
		Median	-0.50	14.00	7.50	-0.03	2.10	1.14
		Q1, Q3	-19.50, 33.50	-2.00, 45.00	-10.00, 37.00	-2.65, 4.40	-0.27, 6.69	-1.38, 5.82
		Min, Max	-95.0, 93.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 11.9	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	1.22 (5.109)	21.03 (5.767)		0.12 (0.729)	3.13 (0.869)	
		95% CI	(-8.80, 11.23)	(9.73, 32.33)		(-1.31, 1.55)	(1.43, 4.83)	
		LS Mean Difference (SE)		19.81 (6.908)			3.01 (1.010)	
		95% CI		(6.27, 33.35)			(1.03, 4.99)	
		p-value		0.0041			0.0029	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
North America/EU	Week 24	Baseline						
		n	56	55	111	56	55	111
		Mean	365.93	362.45	364.21	52.26	52.45	52.35
		SD, SE	101.960, 13.625	102.250, 13.787	101.654, 9.649	14.751, 1.971	14.673, 1.978	14.646, 1.390
		Median	366.50	352.00	358.00	51.93	52.05	52.01
		Q1, Q3	290.00, 437.00	307.00, 438.00	297.00, 438.00	40.93, 61.17	43.16, 63.76	42.19, 62.20
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	56	55	111	56	55	111
		Mean	368.50	387.22	377.77	52.58	56.16	54.36
		SD, SE	100.806, 13.471	104.702, 14.118	102.718, 9.750	14.031, 1.875	15.137, 2.041	14.634, 1.389
		Median	362.50	379.00	373.00	50.61	56.72	54.67
		Q1, Q3	303.50, 431.00	324.00, 461.00	314.00, 452.00	43.54, 62.03	46.63, 66.46	45.66, 63.96
		Min, Max	156.0, 617.0	100.0, 619.0	100.0, 619.0	23.9, 85.2	13.8, 89.1	13.8, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
North America/EU	Week 24	Change from Baseline						
		n	56	55	111	56	55	111
		Mean	2.57	24.76	13.57	0.33	3.71	2.00
		SD, SE	42.103, 5.626	49.961, 6.737	47.286, 4.488	5.845, 0.781	7.374, 0.994	6.832, 0.648
		Median	5.50	21.00	14.00	0.85	3.00	2.08
		Q1, Q3	-26.00, 32.50	-4.00, 55.00	-18.00, 41.00	-3.77, 4.45	-0.42, 8.75	-2.59, 5.83
		Min, Max	-109.0, 125.0	-147.0, 140.0	-147.0, 140.0	-15.1, 15.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	1.64 (5.635)	23.94 (7.127)		0.14 (0.775)	3.61 (1.060)	
		95% CI	(-9.41, 12.68)	(9.97, 37.91)		(-1.38, 1.66)	(1.54, 5.69)	
		LS Mean Difference (SE)		22.30 (8.458)			3.48 (1.214)	
		95% CI		(5.73, 38.88)			(1.10, 5.86)	
		p-value		0.0084			0.0042	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Asia		N1	8	10	18	8	10	18
	Baseline	n	8	10	18	8	10	18
		Mean	376.75	343.30	358.17	51.50	48.66	49.92
		SD, SE	126.322, 44.662	149.631, 47.317	136.808, 32.246	17.766, 6.281	21.714, 6.866	19.537, 4.605
		Median	401.00	333.50	358.50	54.67	48.36	51.92
		Q1, Q3	287.50, 465.00	240.00, 470.00	240.00, 470.00	36.30, 65.45	30.83, 66.03	31.07, 66.03
		Min, Max	164.0, 543.0	78.0, 541.0	78.0, 543.0	24.7, 74.4	12.1, 82.4	12.1, 82.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Asia	Week 12	Baseline						
		n	8	10	18	8	10	18
		Mean	376.75	343.30	358.17	51.50	48.66	49.92
		SD, SE	126.322, 44.662	149.631, 47.317	136.808, 32.246	17.766, 6.281	21.714, 6.866	19.537, 4.605
		Median	401.00	333.50	358.50	54.67	48.36	51.92
		Q1, Q3	287.50, 465.00	240.00, 470.00	240.00, 470.00	36.30, 65.45	30.83, 66.03	31.07, 66.03
		Min, Max	164.0, 543.0	78.0, 541.0	78.0, 543.0	24.7, 74.4	12.1, 82.4	12.1, 82.4
		Observed						
		n	8	10	18	8	10	18
		Mean	384.38	340.60	360.06	52.43	48.51	50.25
		SD, SE	130.013, 45.967	125.876, 39.805	125.895, 29.674	17.539, 6.201	19.216, 6.077	18.060, 4.257
		Median	426.00	339.50	390.50	57.15	47.47	52.69
		Q1, Q3	291.50, 462.00	251.00, 409.00	251.00, 457.00	39.00, 63.52	32.27, 64.75	32.27, 64.75
		Min, Max	175.0, 541.0	103.0, 525.0	103.0, 541.0	25.9, 74.2	15.9, 80.1	15.9, 80.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Asia	Week 12	Change from Baseline						
		n	8	10	18	8	10	18
		Mean	7.63	-2.70	1.89	0.93	-0.15	0.33
		SD, SE	52.923, 18.711	49.777, 15.741	49.929, 11.768	6.653, 2.352	6.303, 1.993	6.290, 1.483
		Median	-3.00	13.50	-0.50	-0.33	1.98	0.01
		Q1, Q3	-18.50, 6.00	-8.00, 25.00	-8.00, 21.00	-2.52, 0.96	-1.25, 3.57	-1.25, 3.20
		Min, Max	-40.0, 132.0	-136.0, 37.0	-136.0, 132.0	-5.2, 16.4	-16.8, 4.7	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	19.73 (16.389)	-1.34 (15.095)		2.34 (1.725)	0.26 (1.722)	
		95% CI	(-12.40, 51.85)	(-30.92, 28.25)		(-1.04, 5.73)	(-3.12, 3.63)	
		LS Mean Difference (SE)		-21.06 (22.701)			-2.09 (2.744)	
		95% CI		(-65.56, 23.43)			(-7.47, 3.29)	
		p-value		0.3534			0.4470	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Asia	Week 24	Baseline						
		n	8	10	18	8	10	18
		Mean	376.75	343.30	358.17	51.50	48.66	49.92
		SD, SE	126.322, 44.662	149.631, 47.317	136.808, 32.246	17.766, 6.281	21.714, 6.866	19.537, 4.605
		Median	401.00	333.50	358.50	54.67	48.36	51.92
		Q1, Q3	287.50, 465.00	240.00, 470.00	240.00, 470.00	36.30, 65.45	30.83, 66.03	31.07, 66.03
		Min, Max	164.0, 543.0	78.0, 541.0	78.0, 543.0	24.7, 74.4	12.1, 82.4	12.1, 82.4
		Observed						
		n	8	10	18	8	10	18
		Mean	376.00	349.70	361.39	51.32	49.84	50.49
		SD, SE	127.659, 45.134	128.686, 40.694	125.133, 29.494	17.304, 6.118	19.382, 6.129	17.965, 4.234
		Median	417.00	338.00	399.50	55.15	51.41	53.83
		Q1, Q3	301.00, 437.00	247.00, 452.00	247.00, 440.00	40.36, 60.75	31.79, 64.94	31.79, 63.41
		Min, Max	158.0, 540.0	125.0, 538.0	125.0, 540.0	23.9, 74.1	19.4, 82.1	19.4, 82.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Asia	Week 24	Change from Baseline						
		n	8	10	18	8	10	18
		Mean	-0.75	6.40	3.22	-0.18	1.17	0.57
		SD, SE	50.239, 17.762	42.093, 13.311	44.617, 10.516	6.633, 2.345	5.776, 1.827	6.022, 1.419
		Median	-3.50	2.00	-3.00	-0.34	0.34	-0.28
		Q1, Q3	-19.00, 10.50	-14.00, 28.00	-14.00, 28.00	-2.48, 1.64	-2.05, 3.76	-2.05, 3.62
		Min, Max	-81.0, 99.0	-82.0, 73.0	-82.0, 99.0	-11.5, 12.4	-10.0, 11.1	-11.5, 12.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	11.35 (17.018)	7.76 (13.263)		1.23 (2.008)	1.58 (1.702)	
		95% CI	(-22.00, 44.70)	(-18.23, 33.76)		(-2.71, 5.16)	(-1.75, 4.92)	
		LS Mean Difference (SE)		-3.59 (21.467)			0.36 (2.758)	
		95% CI		(-45.66, 38.48)			(-5.05, 5.76)	
		p-value		0.8672			0.8974	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Sex = Male		N1	23	24	47	23	24	47
	Baseline	n	23	23	46	23	23	46
		Mean	386.48	370.83	378.65	51.40	49.53	50.46
		SD, SE	101.084, 21.077	108.604, 22.645	104.040, 15.340	14.490, 3.021	15.586, 3.250	14.910, 2.198
		Median	394.00	352.00	361.00	52.53	45.61	46.73
		Q1, Q3	289.00, 455.00	297.00, 470.00	296.00, 455.00	38.96, 59.12	38.71, 62.10	38.96, 61.14
		Min, Max	237.0, 615.0	203.0, 643.0	203.0, 643.0	31.1, 85.7	25.9, 92.4	25.9, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Sex = Male	Week 12	Baseline						
		n	23	22	45	23	22	45
		Mean	386.48	373.14	379.96	51.40	49.71	50.57
		SD, SE	101.084, 21.077	110.580, 23.576	104.836, 15.628	14.490, 3.021	15.929, 3.396	15.060, 2.245
		Median	394.00	353.00	364.00	52.53	45.96	46.90
		Q1, Q3	289.00, 455.00	297.00, 470.00	296.00, 455.00	38.96, 59.12	38.71, 62.10	38.96, 61.14
		Min, Max	237.0, 615.0	203.0, 643.0	203.0, 643.0	31.1, 85.7	25.9, 92.4	25.9, 92.4
		Observed						
		n	23	22	45	23	22	45
		Mean	394.39	392.64	393.53	52.34	52.37	52.35
		SD, SE	95.367, 19.885	110.615, 23.583	101.921, 15.194	13.180, 2.748	16.185, 3.451	14.556, 2.170
		Median	405.00	385.00	398.00	50.62	50.07	50.62
		Q1, Q3	325.00, 467.00	329.00, 462.00	328.00, 462.00	43.00, 60.96	43.35, 64.75	43.35, 60.96
		Min, Max	200.0, 573.0	204.0, 660.0	200.0, 660.0	25.9, 79.1	27.5, 94.9	25.9, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Sex = Male	Week 12	Change from Baseline						
		n	23	22	45	23	22	45
		Mean	7.91	19.50	13.58	0.94	2.66	1.78
		SD, SE	45.928, 9.577	45.675, 9.738	45.658, 6.806	5.904, 1.231	5.822, 1.241	5.862, 0.874
		Median	-1.00	17.00	11.00	-0.10	2.47	1.44
		Q1, Q3	-21.00, 36.00	6.00, 37.00	-8.00, 36.00	-2.92, 4.75	0.83, 4.74	-0.96, 4.74
		Min, Max	-55.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-7.6, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-3.08 (14.997)	7.35 (14.681)		-0.86 (1.892)	0.80 (1.869)	
		95% CI	(-32.47, 26.32)	(-21.42, 36.13)		(-4.56, 2.85)	(-2.86, 4.47)	
		LS Mean Difference (SE)		10.43 (12.818)			1.66 (1.623)	
		95% CI		(-14.69, 35.55)			(-1.52, 4.84)	
		p-value		0.4158			0.3066	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Sex = Male	Week 24	Baseline						
		n	23	21	44	23	21	44
		Mean	386.48	380.62	383.68	51.40	50.69	51.06
		SD, SE	101.084, 21.077	107.452, 23.448	102.989, 15.526	14.490, 3.021	15.624, 3.409	14.869, 2.242
		Median	394.00	354.00	367.50	52.53	46.49	46.95
		Q1, Q3	289.00, 455.00	331.00, 470.00	296.50, 455.00	38.96, 59.12	42.07, 62.10	40.03, 61.16
		Min, Max	237.0, 615.0	203.0, 643.0	203.0, 643.0	31.1, 85.7	25.9, 92.4	25.9, 92.4
		Observed						
		n	23	21	44	23	21	44
		Mean	392.26	403.57	397.66	52.07	53.88	52.93
		SD, SE	101.480, 21.160	103.071, 22.492	101.206, 15.257	13.847, 2.887	15.484, 3.379	14.507, 2.187
		Median	405.00	425.00	415.00	51.88	55.92	52.81
		Q1, Q3	310.00, 443.00	345.00, 461.00	321.50, 456.50	42.46, 61.67	44.29, 62.70	43.22, 62.19
		Min, Max	208.0, 617.0	231.0, 619.0	208.0, 619.0	27.0, 85.2	29.5, 89.1	27.0, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Sex = Male	Week 24	Change from Baseline						
		n	23	21	44	23	21	44
		Mean	5.78	22.95	13.98	0.67	3.19	1.87
		SD, SE	56.780, 11.839	51.044, 11.139	54.190, 8.169	7.500, 1.564	6.883, 1.502	7.241, 1.092
		Median	7.00	19.00	10.00	0.97	2.69	1.35
		Q1, Q3	-32.00, 42.00	-4.00, 34.00	-19.50, 41.50	-4.09, 5.57	-0.42, 4.47	-2.62, 5.52
		Min, Max	-109.0, 125.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 15.7	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-5.21 (15.841)	9.89 (14.406)		-1.12 (2.039)	1.21 (1.887)	
		95% CI	(-36.25, 25.84)	(-18.35, 38.13)		(-5.12, 2.87)	(-2.49, 4.91)	
		LS Mean Difference (SE)		15.10 (14.957)			2.33 (1.996)	
		95% CI		(-14.22, 44.41)			(-1.58, 6.25)	
		p-value		0.3128			0.2424	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Sex = Female		N1	43	44	87	43	44	87
	Baseline	n	42	44	86	42	44	86
		Mean	356.98	349.43	353.12	52.71	52.43	52.57
		SD, SE	104.373, 16.105	110.437, 16.649	106.953, 11.533	15.275, 2.357	16.041, 2.418	15.580, 1.680
		Median	365.00	344.50	352.00	52.30	52.87	52.37
		Q1, Q3	291.00, 412.00	291.50, 420.00	291.00, 417.00	41.53, 62.20	43.51, 65.76	42.49, 63.20
		Min, Max	160.0, 543.0	55.0, 541.0	55.0, 543.0	23.1, 88.4	7.6, 82.4	7.6, 88.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Sex = Female	Week 12	Baseline						
		n	41	42	83	41	42	83
		Mean	358.88	346.83	352.78	53.02	52.15	52.58
		SD, SE	104.930, 16.387	112.393, 17.343	108.276, 11.885	15.331, 2.394	16.359, 2.524	15.769, 1.731
		Median	366.00	341.50	351.00	52.64	52.07	52.10
		Q1, Q3	300.00, 412.00	283.00, 423.00	291.00, 423.00	42.30, 62.20	43.16, 66.00	42.49, 65.52
		Min, Max	160.0, 543.0	55.0, 541.0	55.0, 543.0	23.1, 88.4	7.6, 82.4	7.6, 88.4
		Observed						
		n	41	42	83	41	42	83
		Mean	357.76	364.19	361.01	52.92	54.89	53.92
		SD, SE	100.585, 15.709	103.674, 15.997	101.587, 11.151	14.677, 2.292	15.269, 2.356	14.921, 1.638
		Median	340.00	366.50	362.00	51.01	56.01	54.82
		Q1, Q3	294.00, 437.00	311.00, 426.00	304.00, 437.00	43.48, 62.25	45.69, 65.99	45.15, 65.48
		Min, Max	170.0, 600.0	80.0, 535.0	80.0, 600.0	25.3, 84.6	11.1, 80.1	11.1, 84.6

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Sex = Female	Week 12	Change from Baseline						
		n	41	42	83	41	42	83
		Mean	-1.12	17.36	8.23	-0.10	2.74	1.34
		SD, SE	36.827, 5.751	40.036, 6.178	39.362, 4.321	5.495, 0.858	6.222, 0.960	6.011, 0.660
		Median	-2.00	11.00	4.00	-0.20	1.75	0.64
		Q1, Q3	-18.00, 26.00	-4.00, 43.00	-10.00, 35.00	-2.38, 3.94	-0.51, 6.59	-1.39, 5.71
		Min, Max	-95.0, 84.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 11.9	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-3.38 (6.823)	14.16 (6.318)		-0.52 (1.026)	2.27 (0.973)	
		95% CI	(-16.75, 10.00)	(1.77, 26.54)		(-2.53, 1.49)	(0.36, 4.17)	
		LS Mean Difference (SE)		17.53 (7.789)			2.79 (1.202)	
		95% CI		(2.27, 32.80)			(0.43, 5.15)	
		p-value		0.0244			0.0203	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Sex = Female	Week 24	Baseline						
		n	41	44	85	41	44	85
		Mean	356.51	349.43	352.85	52.59	52.43	52.51
		SD, SE	105.625, 16.496	110.437, 16.649	107.558, 11.666	15.445, 2.412	16.041, 2.418	15.663, 1.699
		Median	364.00	344.50	351.00	51.95	52.87	52.10
		Q1, Q3	291.00, 412.00	291.50, 420.00	291.00, 417.00	41.53, 62.20	43.51, 65.76	42.49, 63.20
		Min, Max	160.0, 543.0	55.0, 541.0	55.0, 543.0	23.1, 88.4	7.6, 82.4	7.6, 88.4
		Observed						
		n	41	44	85	41	44	85
		Mean	356.63	370.89	364.01	52.62	55.82	54.28
		SD, SE	103.455, 16.157	110.524, 16.662	106.776, 11.581	14.759, 2.305	16.171, 2.438	15.497, 1.681
		Median	361.00	374.00	364.00	52.75	56.51	54.86
		Q1, Q3	302.00, 405.00	320.00, 448.50	310.00, 420.00	45.66, 62.39	47.73, 69.15	46.63, 64.68
		Min, Max	156.0, 575.0	100.0, 587.0	100.0, 587.0	23.9, 82.9	13.8, 86.8	13.8, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Sex = Female	Week 24	Change from Baseline						
		n	41	44	85	41	44	85
		Mean	0.12	21.45	11.16	0.03	3.39	1.77
		SD, SE	33.106, 5.170	48.572, 7.323	42.949, 4.658	4.862, 0.759	7.382, 1.113	6.480, 0.703
		Median	0.00	20.00	13.00	0.10	2.89	2.07
		Q1, Q3	-23.00, 26.00	-4.50, 50.00	-13.00, 38.00	-3.50, 3.83	-0.55, 7.65	-1.71, 5.73
		Min, Max	-81.0, 59.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-11.5, 8.5	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-3.06 (6.873)	18.58 (7.613)		-0.54 (1.022)	2.95 (1.151)	
		95% CI	(-16.54, 10.41)	(3.66, 33.50)		(-2.55, 1.46)	(0.69, 5.21)	
		LS Mean Difference (SE)		21.64 (8.576)			3.50 (1.294)	
		95% CI		(4.84, 38.45)			(0.96, 6.03)	
		p-value		0.0116			0.0069	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Race = White		N1	53	55	108	53	55	108
	Baseline	n	52	54	106	52	54	106
		Mean	369.37	361.13	365.17	52.82	52.33	52.57
		SD, SE	103.623, 14.370	100.969, 13.740	101.875, 9.895	14.931, 2.071	14.396, 1.959	14.593, 1.417
		Median	370.00	351.50	359.00	52.30	52.03	52.03
		Q1, Q3	293.50, 443.00	308.00, 437.00	300.00, 438.00	41.31, 61.17	43.86, 62.54	42.80, 62.10
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Race = White	Week 12	Baseline						
		n	52	51	103	52	51	103
		Mean	369.37	360.25	364.85	52.82	52.23	52.53
		SD, SE	103.623, 14.370	103.405, 14.480	103.108, 10.160	14.931, 2.071	14.729, 2.062	14.762, 1.455
		Median	370.00	351.00	358.00	52.30	52.01	52.01
		Q1, Q3	293.50, 443.00	307.00, 438.00	300.00, 440.00	41.31, 61.17	43.16, 63.76	42.30, 62.20
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	52	51	103	52	51	103
		Mean	370.15	383.57	376.80	52.93	55.68	54.29
		SD, SE	97.395, 13.506	99.941, 13.995	98.410, 9.697	13.849, 1.921	14.181, 1.986	14.014, 1.381
		Median	363.50	380.00	375.00	50.75	55.70	53.75
		Q1, Q3	302.00, 441.00	323.00, 440.00	313.00, 440.00	43.41, 61.99	46.10, 65.99	45.15, 64.13
		Min, Max	170.0, 600.0	80.0, 660.0	80.0, 660.0	25.3, 84.6	11.1, 94.9	11.1, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Race = White	Week 12	Change from Baseline						
		n	52	51	103	52	51	103
		Mean	0.79	23.31	11.94	0.11	3.45	1.76
		SD, SE	38.503, 5.339	40.045, 5.607	40.686, 4.009	5.522, 0.766	6.004, 0.841	5.977, 0.589
		Median	-0.50	17.00	8.00	-0.03	2.40	1.24
		Q1, Q3	-19.50, 29.50	0.00, 45.00	-10.00, 37.00	-2.65, 4.02	0.05, 7.10	-1.35, 5.82
		Min, Max	-95.0, 93.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 11.9	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	1.14 (5.371)	22.53 (6.018)		0.11 (0.775)	3.37 (0.906)	
		95% CI	(-9.39, 11.67)	(10.74, 34.33)		(-1.41, 1.63)	(1.59, 5.14)	
		LS Mean Difference (SE)		21.39 (7.098)			3.25 (1.039)	
		95% CI		(7.48, 35.31)			(1.21, 5.29)	
		p-value		0.0026			0.0018	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Race = White	Week 24	Baseline						
		n	51	53	104	51	53	104
		Mean	369.24	361.91	365.50	52.73	52.46	52.59
		SD, SE	104.650, 14.654	101.773, 13.980	102.757, 10.076	15.064, 2.109	14.504, 1.992	14.710, 1.442
		Median	369.00	352.00	359.00	51.95	52.05	52.03
		Q1, Q3	291.00, 446.00	308.00, 437.00	300.00, 439.00	41.09, 62.10	43.86, 62.54	42.55, 62.15
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	51	53	104	51	53	104
		Mean	370.88	387.58	379.39	52.93	56.31	54.65
		SD, SE	102.790, 14.394	104.495, 14.353	103.499, 10.149	14.232, 1.993	14.992, 2.059	14.652, 1.437
		Median	367.00	379.00	376.50	51.88	56.72	54.80
		Q1, Q3	305.00, 437.00	335.00, 461.00	319.50, 450.00	43.97, 62.39	46.85, 65.60	46.35, 63.89
		Min, Max	156.0, 617.0	100.0, 619.0	100.0, 619.0	23.9, 85.2	13.8, 89.1	13.8, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Race = White	Week 24	Change from Baseline						
		n	51	53	104	51	53	104
		Mean	1.65	25.68	13.89	0.20	3.85	2.06
		SD, SE	42.664, 5.974	50.677, 6.961	48.227, 4.729	5.931, 0.831	7.480, 1.027	6.977, 0.684
		Median	7.00	21.00	14.50	0.97	3.17	2.23
		Q1, Q3	-30.00, 31.00	-4.00, 55.00	-17.50, 40.50	-4.47, 4.43	-0.42, 8.75	-2.53, 5.78
		Min, Max	-109.0, 125.0	-147.0, 140.0	-147.0, 140.0	-15.1, 15.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	1.02 (6.000)	25.24 (7.364)		0.05 (0.832)	3.81 (1.095)	
		95% CI	(-10.74, 12.78)	(10.81, 39.68)		(-1.58, 1.68)	(1.67, 5.96)	
		LS Mean Difference (SE)		24.22 (8.742)			3.76 (1.253)	
		95% CI		(7.09, 41.36)			(1.30, 6.22)	
		p-value		0.0056			0.0027	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Race = Non-White		N1	13	13	26	13	13	26
	Baseline	n	13	13	26	13	13	26
		Mean	359.62	338.69	349.15	49.94	47.70	48.82
		SD, SE	106.363, 29.500	142.958, 39.649	123.911, 24.301	15.151, 4.202	21.071, 5.844	18.017, 3.533
		Median	364.00	333.00	334.50	52.53	45.42	48.93
		Q1, Q3	279.00, 434.00	240.00, 470.00	264.00, 444.00	40.01, 61.34	30.83, 66.03	33.70, 63.20
		Min, Max	164.0, 543.0	78.0, 541.0	78.0, 543.0	24.7, 74.4	12.1, 82.4	12.1, 82.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Race = Non-White	Week 12	Baseline						
		n	12	13	25	12	13	25
		Mean	366.33	338.69	351.96	50.77	47.70	49.18
		SD, SE	108.174, 31.227	142.958, 39.649	125.620, 25.124	15.515, 4.479	21.071, 5.844	18.297, 3.659
		Median	373.00	333.00	335.00	52.66	45.42	51.30
		Q1, Q3	292.00, 439.00	240.00, 470.00	264.00, 444.00	38.13, 62.27	30.83, 66.03	33.70, 63.20
		Min, Max	164.0, 543.0	78.0, 541.0	78.0, 543.0	24.7, 74.4	12.1, 82.4	12.1, 82.4
		Observed						
		n	12	13	25	12	13	25
		Mean	374.25	336.31	354.52	51.73	47.55	49.56
		SD, SE	113.063, 32.639	124.753, 34.600	118.385, 23.677	15.516, 4.479	19.174, 5.318	17.283, 3.457
		Median	397.50	329.00	350.00	53.96	45.69	49.25
		Q1, Q3	307.00, 462.00	251.00, 409.00	275.00, 457.00	42.89, 63.52	32.27, 64.75	35.13, 64.75
		Min, Max	175.0, 541.0	103.0, 525.0	103.0, 541.0	25.9, 74.2	15.9, 80.1	15.9, 80.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Race = Non-White	Week 12	Change from Baseline						
		n	12	13	25	12	13	25
		Mean	7.92	-2.38	2.56	0.96	-0.16	0.38
		SD, SE	48.388, 13.968	43.372, 12.029	45.180, 9.036	6.239, 1.801	5.493, 1.524	5.767, 1.153
		Median	-3.00	11.00	-2.00	-0.33	1.43	-0.20
		Q1, Q3	-21.50, 25.50	-8.00, 21.00	-12.00, 21.00	-3.08, 3.79	-1.25, 3.20	-1.59, 3.20
		Min, Max	-44.0, 132.0	-136.0, 37.0	-136.0, 132.0	-6.3, 16.4	-16.8, 4.7	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	6.58 (11.523)	-5.24 (13.301)		0.78 (1.417)	-0.40 (1.578)	
		95% CI	(-16.01, 29.16)	(-31.31, 20.83)		(-2.00, 3.55)	(-3.49, 2.70)	
		LS Mean Difference (SE)		-11.82 (17.348)			-1.17 (2.142)	
		95% CI		(-45.82, 22.18)			(-5.37, 3.03)	
		p-value		0.4956			0.5840	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Race = Non-White	Week 24	Baseline						
		n	13	12	25	13	12	25
		Mean	359.62	348.92	354.48	49.94	49.26	49.61
		SD, SE	106.363, 29.500	144.265, 41.646	123.391, 24.678	15.151, 4.202	21.216, 6.125	17.922, 3.584
		Median	364.00	333.50	335.00	52.53	48.36	51.30
		Q1, Q3	279.00, 434.00	252.00, 480.00	276.00, 444.00	40.01, 61.34	32.26, 67.52	34.72, 63.20
		Min, Max	164.0, 543.0	78.0, 541.0	78.0, 543.0	24.7, 74.4	12.1, 82.4	12.1, 82.4
		Observed						
		n	13	12	25	13	12	25
		Mean	363.77	354.33	359.24	50.45	50.26	50.36
		SD, SE	109.757, 30.441	125.882, 36.339	115.366, 23.073	15.120, 4.194	19.181, 5.537	16.821, 3.364
		Median	394.00	338.00	356.00	53.75	51.41	53.56
		Q1, Q3	302.00, 434.00	257.50, 469.50	268.00, 440.00	42.46, 58.08	33.03, 66.73	37.36, 63.41
		Min, Max	158.0, 540.0	125.0, 538.0	125.0, 540.0	23.9, 74.1	19.4, 82.1	19.4, 82.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Race = Non-White	Week 24	Change from Baseline						
		n	13	12	25	13	12	25
		Mean	4.15	5.42	4.76	0.51	1.00	0.74
		SD, SE	44.875, 12.446	38.173, 11.020	40.929, 8.186	5.978, 1.658	5.244, 1.514	5.526, 1.105
		Median	-4.00	0.50	-3.00	-0.41	0.14	-0.28
		Q1, Q3	-19.00, 12.00	-9.00, 28.00	-14.00, 28.00	-2.65, 2.07	-1.28, 3.69	-2.05, 3.62
		Min, Max	-81.0, 99.0	-82.0, 73.0	-82.0, 99.0	-11.5, 12.4	-10.0, 11.1	-11.5, 12.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	4.74 (11.249)	1.76 (12.038)		0.58 (1.437)	0.64 (1.578)	
		95% CI	(-17.30, 26.79)	(-21.84, 25.35)		(-2.23, 3.40)	(-2.45, 3.74)	
		LS Mean Difference (SE)		-2.99 (15.749)			0.06 (2.053)	
		95% CI		(-33.86, 27.88)			(-3.96, 4.08)	
		p-value		0.8495			0.9771	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Age <= 41 Years		N1	36	31	67	36	31	67
	Baseline	n	36	30	66	36	30	66
		Mean	374.11	368.33	371.48	51.11	50.45	50.81
		SD, SE	97.877, 16.313	105.575, 19.275	100.696, 12.395	14.097, 2.349	15.090, 2.755	14.447, 1.778
		Median	370.00	359.00	364.00	51.06	48.48	50.10
		Q1, Q3	300.50, 449.50	307.00, 470.00	301.00, 455.00	40.39, 60.61	42.80, 62.54	41.54, 62.10
		Min, Max	160.0, 543.0	55.0, 534.0	55.0, 543.0	23.1, 76.5	7.6, 71.2	7.6, 76.5

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Age <= 41 Years	Week 12	Baseline						
		n	35	28	63	35	28	63
		Mean	376.83	365.79	371.92	51.43	49.88	50.74
		SD, SE	97.918, 16.551	108.904, 20.581	102.242, 12.881	14.171, 2.395	15.457, 2.921	14.655, 1.846
		Median	371.00	356.00	364.00	51.90	46.74	49.98
		Q1, Q3	301.00, 455.00	303.50, 471.50	301.00, 457.00	40.76, 62.10	42.44, 64.03	41.54, 62.54
		Min, Max	160.0, 543.0	55.0, 534.0	55.0, 543.0	23.1, 76.5	7.6, 71.2	7.6, 76.5
		Observed						
		n	35	28	63	35	28	63
		Mean	386.57	380.79	384.00	52.72	51.99	52.39
		SD, SE	95.103, 16.075	100.530, 18.998	96.796, 12.195	13.515, 2.284	14.514, 2.743	13.858, 1.746
		Median	392.00	392.50	392.00	51.57	50.18	51.01
		Q1, Q3	325.00, 457.00	310.50, 442.50	320.00, 453.00	43.89, 61.74	45.03, 63.78	44.90, 62.25
		Min, Max	179.0, 600.0	80.0, 535.0	80.0, 600.0	25.3, 84.6	11.1, 79.1	11.1, 84.6

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Age <= 41 Years	Week 12	Change from Baseline						
		n	35	28	63	35	28	63
		Mean	9.74	15.00	12.08	1.29	2.10	1.65
		SD, SE	42.847, 7.243	42.996, 8.126	42.647, 5.373	5.712, 0.965	5.616, 1.061	5.638, 0.710
		Median	-2.00	10.50	6.00	-0.20	1.44	0.89
		Q1, Q3	-15.00, 40.00	-1.50, 40.50	-10.00, 40.00	-2.09, 5.82	-0.16, 5.36	-1.35, 5.82
		Min, Max	-64.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-8.7, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-0.57 (10.225)	3.72 (11.877)		-0.22 (1.299)	0.44 (1.506)	
		95% CI	(-20.61, 19.47)	(-19.56, 27.00)		(-2.77, 2.32)	(-2.51, 3.40)	
		LS Mean Difference (SE)		4.29 (10.062)			0.67 (1.334)	
		95% CI		(-15.43, 24.01)			(-1.95, 3.28)	
		p-value		0.6701			0.6163	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Age <= 41 Years	Week 24	Baseline						
		n	36	30	66	36	30	66
		Mean	374.11	368.33	371.48	51.11	50.45	50.81
		SD, SE	97.877, 16.313	105.575, 19.275	100.696, 12.395	14.097, 2.349	15.090, 2.755	14.447, 1.778
		Median	370.00	359.00	364.00	51.06	48.48	50.10
		Q1, Q3	300.50, 449.50	307.00, 470.00	301.00, 455.00	40.39, 60.61	42.80, 62.54	41.54, 62.10
		Min, Max	160.0, 543.0	55.0, 534.0	55.0, 543.0	23.1, 76.5	7.6, 71.2	7.6, 76.5
		Observed						
		n	36	30	66	36	30	66
		Mean	387.53	394.27	390.59	52.94	54.14	53.49
		SD, SE	95.709, 15.951	105.221, 19.211	99.415, 12.237	13.410, 2.235	15.464, 2.823	14.279, 1.758
		Median	402.50	390.00	400.50	53.25	54.73	53.64
		Q1, Q3	336.50, 452.50	324.00, 478.00	336.00, 470.00	46.87, 62.03	45.49, 65.54	46.23, 63.96
		Min, Max	174.0, 575.0	100.0, 587.0	100.0, 587.0	25.2, 81.2	13.8, 86.8	13.8, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Age <= 41 Years	Week 24	Change from Baseline						
		n	36	30	66	36	30	66
		Mean	13.42	25.93	19.11	1.82	3.69	2.67
		SD, SE	41.781, 6.964	41.299, 7.540	41.718, 5.135	5.585, 0.931	5.585, 1.020	5.620, 0.692
		Median	13.00	20.00	16.50	1.81	2.89	2.43
		Q1, Q3	-11.00, 40.50	4.00, 53.00	-4.00, 45.00	-1.41, 5.52	0.57, 7.99	-0.41, 6.24
		Min, Max	-81.0, 125.0	-82.0, 105.0	-82.0, 125.0	-11.5, 15.7	-10.0, 15.7	-11.5, 15.7
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	3.65 (9.882)	15.35 (10.942)		0.38 (1.252)	2.12 (1.410)	
		95% CI	(-15.72, 23.01)	(-6.10, 36.79)		(-2.07, 2.84)	(-0.64, 4.89)	
		LS Mean Difference (SE)		11.70 (9.649)			1.74 (1.302)	
		95% CI		(-7.21, 30.61)			(-0.81, 4.29)	
		p-value		0.2253			0.1812	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Age > 41 Years		N1	30	37	67	30	37	67
	Baseline	n	29	37	66	29	37	66
		Mean	359.10	347.41	352.55	53.65	52.23	52.86
		SD, SE	111.075, 20.626	113.082, 18.591	111.495, 13.724	15.983, 2.968	16.567, 2.724	16.203, 1.994
		Median	367.00	335.00	344.50	56.50	52.01	53.33
		Q1, Q3	289.00, 412.00	278.00, 417.00	278.00, 417.00	41.53, 61.34	42.49, 63.76	42.19, 62.20
		Min, Max	160.0, 615.0	78.0, 643.0	78.0, 643.0	24.4, 88.4	12.1, 92.4	12.1, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Age > 41 Years	Week 12	Baseline						
		n	29	36	65	29	36	65
		Mean	359.10	348.17	353.05	53.65	52.42	52.97
		SD, SE	111.075, 20.626	114.590, 19.098	112.288, 13.928	15.983, 2.968	16.763, 2.794	16.304, 2.022
		Median	367.00	338.00	347.00	56.50	52.03	53.65
		Q1, Q3	289.00, 412.00	278.00, 420.00	278.00, 417.00	41.53, 61.34	42.34, 63.79	42.19, 62.20
		Min, Max	160.0, 615.0	78.0, 643.0	78.0, 643.0	24.4, 88.4	12.1, 92.4	12.1, 92.4
		Observed						
		n	29	36	65	29	36	65
		Mean	352.03	368.67	361.25	52.70	55.61	54.31
		SD, SE	103.186, 19.161	111.371, 18.562	107.288, 13.307	14.921, 2.771	16.263, 2.711	15.626, 1.938
		Median	333.00	366.50	360.00	50.37	55.35	54.82
		Q1, Q3	286.00, 403.00	314.50, 420.00	294.00, 417.00	43.33, 63.93	47.32, 67.53	43.49, 65.69
		Min, Max	170.0, 573.0	103.0, 660.0	103.0, 660.0	26.0, 81.8	15.9, 94.9	15.9, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Age > 41 Years	Week 12	Change from Baseline						
		n	29	36	65	29	36	65
		Mean	-7.07	20.50	8.20	-0.96	3.19	1.34
		SD, SE	35.332, 6.561	41.128, 6.855	40.767, 5.057	5.349, 0.993	6.390, 1.065	6.258, 0.776
		Median	0.00	16.50	8.00	0.04	2.46	1.24
		Q1, Q3	-29.00, 17.00	-3.50, 40.00	-10.00, 32.00	-4.32, 2.40	-0.43, 6.20	-1.38, 4.51
		Min, Max	-95.0, 44.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 6.5	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-15.42 (8.947)	12.29 (8.937)		-2.12 (1.386)	2.07 (1.415)	
		95% CI	(-32.95, 2.12)	(-5.22, 29.81)		(-4.84, 0.60)	(-0.70, 4.85)	
		LS Mean Difference (SE)		27.71 (8.623)			4.19 (1.335)	
		95% CI		(10.81, 44.61)			(1.58, 6.81)	
		p-value		0.0013			0.0017	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Age > 41 Years	Week 24	Baseline						
		n	28	35	63	28	35	63
		Mean	358.50	351.94	354.86	53.51	53.08	53.27
		SD, SE	113.065, 21.367	113.967, 19.264	112.697, 14.198	16.257, 3.072	16.516, 2.792	16.271, 2.050
		Median	366.50	341.00	347.00	55.70	52.05	53.65
		Q1, Q3	281.50, 415.50	278.00, 423.00	278.00, 419.00	41.31, 61.77	42.49, 63.81	42.19, 63.76
		Min, Max	160.0, 615.0	78.0, 643.0	78.0, 643.0	24.4, 88.4	12.1, 92.4	12.1, 92.4
		Observed						
		n	28	35	63	28	35	63
		Mean	346.18	370.46	359.67	51.76	56.09	54.17
		SD, SE	109.855, 20.761	111.499, 18.847	110.549, 13.928	15.658, 2.959	16.357, 2.765	16.068, 2.024
		Median	330.50	373.00	360.00	49.36	57.60	55.30
		Q1, Q3	269.50, 397.00	317.00, 436.00	300.00, 424.00	40.94, 61.87	46.85, 66.46	43.32, 63.82
		Min, Max	156.0, 617.0	109.0, 619.0	109.0, 619.0	23.9, 85.2	16.7, 89.1	16.7, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Age > 41 Years	Week 24	Change from Baseline						
		n	28	35	63	28	35	63
		Mean	-12.32	18.51	4.81	-1.75	3.00	0.89
		SD, SE	40.235, 7.604	55.104, 9.314	51.075, 6.435	5.762, 1.089	8.365, 1.414	7.648, 0.964
		Median	-11.00	19.00	-1.00	-1.53	2.69	-0.05
		Q1, Q3	-33.00, 12.50	-16.00, 47.00	-24.00, 30.00	-5.26, 2.02	-2.10, 7.31	-3.69, 4.47
		Min, Max	-109.0, 87.0	-147.0, 140.0	-147.0, 140.0	-15.1, 11.9	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-22.48 (10.501)	9.93 (10.824)		-3.19 (1.550)	1.84 (1.680)	
		95% CI	(-43.06, -1.89)	(-11.28, 31.15)		(-6.23, -0.15)	(-1.45, 5.13)	
		LS Mean Difference (SE)		32.41 (11.518)			5.03 (1.720)	
		95% CI		(9.84, 54.99)			(1.66, 8.40)	
		p-value		0.0049			0.0035	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5		N1	41	39	80	41	39	80
	Baseline	n	40	38	78	40	38	78
		Mean	386.85	372.00	379.62	54.73	53.48	54.12
		SD, SE	99.419, 15.720	102.092, 16.562	100.352, 11.363	14.748, 2.332	14.956, 2.426	14.766, 1.672
		Median	379.50	351.50	365.00	53.95	52.05	52.90
		Q1, Q3	300.50, 449.50	307.00, 457.00	301.00, 455.00	41.31, 65.03	44.79, 66.00	42.30, 66.00
		Min, Max	164.0, 615.0	146.0, 643.0	146.0, 643.0	24.7, 88.4	22.3, 92.4	22.3, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Baseline						
		n	39	38	77	39	38	77
		Mean	389.62	372.00	380.92	55.10	53.48	54.30
		SD, SE	99.148, 15.876	102.092, 16.562	100.340, 11.435	14.744, 2.361	14.956, 2.426	14.774, 1.684
		Median	380.00	351.50	366.00	54.90	52.05	53.01
		Q1, Q3	301.00, 455.00	307.00, 457.00	307.00, 455.00	41.53, 66.85	44.79, 66.00	42.49, 66.00
		Min, Max	164.0, 615.0	146.0, 643.0	146.0, 643.0	24.7, 88.4	22.3, 92.4	22.3, 92.4
		Observed						
		n	39	38	77	39	38	77
		Mean	389.36	384.66	387.04	54.96	55.37	55.16
		SD, SE	93.211, 14.926	97.393, 15.799	94.697, 10.792	13.391, 2.144	14.543, 2.359	13.880, 1.582
		Median	383.00	380.50	381.00	51.95	55.59	54.87
		Q1, Q3	313.00, 457.00	318.00, 425.00	318.00, 450.00	43.49, 63.93	45.69, 66.79	45.37, 65.13
		Min, Max	175.0, 600.0	160.0, 660.0	160.0, 660.0	26.4, 84.6	24.5, 94.9	24.5, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Change from Baseline						
		n	39	38	77	39	38	77
		Mean	-0.26	12.66	6.12	-0.14	1.89	0.86
		SD, SE	45.572, 7.297	40.768, 6.614	43.472, 4.954	6.308, 1.010	5.691, 0.923	6.059, 0.690
		Median	-2.00	14.00	7.00	-0.24	2.10	1.05
		Q1, Q3	-29.00, 26.00	-3.00, 37.00	-14.00, 33.00	-4.32, 3.94	-0.36, 5.71	-1.86, 4.51
		Min, Max	-95.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-14.5, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-9.00 (10.294)	1.92 (10.503)		-1.64 (1.348)	0.22 (1.417)	
		95% CI	(-29.17, 11.18)	(-18.67, 22.50)		(-4.28, 1.00)	(-2.56, 3.00)	
		LS Mean Difference (SE)		10.91 (8.976)			1.86 (1.229)	
		95% CI		(-6.68, 28.51)			(-0.55, 4.27)	
		p-value		0.2241			0.1303	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Baseline						
		n	39	38	77	39	38	77
		Mean	387.13	372.00	379.66	54.65	53.48	54.07
		SD, SE	100.703, 16.125	102.092, 16.562	101.009, 11.511	14.933, 2.391	14.956, 2.426	14.858, 1.693
		Median	380.00	351.50	364.00	53.01	52.05	52.79
		Q1, Q3	300.00, 455.00	307.00, 457.00	301.00, 455.00	41.09, 66.85	44.79, 66.00	42.30, 66.00
		Min, Max	164.0, 615.0	146.0, 643.0	146.0, 643.0	24.7, 88.4	22.3, 92.4	22.3, 92.4
		Observed						
		n	39	38	77	39	38	77
		Mean	387.87	392.32	390.06	54.69	56.56	55.61
		SD, SE	94.089, 15.066	100.034, 16.228	96.452, 10.992	13.354, 2.138	15.072, 2.445	14.164, 1.614
		Median	390.00	380.00	388.00	54.66	56.95	55.98
		Q1, Q3	323.00, 465.00	346.00, 452.00	326.00, 452.00	45.66, 63.82	47.03, 65.60	46.85, 63.96
		Min, Max	158.0, 575.0	109.0, 619.0	109.0, 619.0	23.9, 82.9	16.7, 89.1	16.7, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Change from Baseline						
		n	39	38	77	39	38	77
		Mean	0.74	20.32	10.40	0.04	3.08	1.54
		SD, SE	46.320, 7.417	37.150, 6.027	42.915, 4.891	6.324, 1.013	5.204, 0.844	5.960, 0.679
		Median	4.00	20.00	9.00	0.73	2.89	1.34
		Q1, Q3	-28.00, 31.00	-3.00, 40.00	-12.00, 34.00	-3.85, 4.48	-0.28, 6.64	-1.46, 4.70
		Min, Max	-109.0, 125.0	-82.0, 105.0	-109.0, 125.0	-15.1, 15.7	-10.0, 15.7	-15.1, 15.7
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-9.51 (10.301)	9.57 (9.621)		-1.69 (1.350)	1.41 (1.310)	
		95% CI	(-29.70, 10.68)	(-9.28, 28.43)		(-4.34, 0.95)	(-1.16, 3.98)	
		LS Mean Difference (SE)		19.09 (9.082)			3.10 (1.249)	
		95% CI		(1.29, 36.89)			(0.66, 5.55)	
		p-value		0.0356			0.0130	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5		N1	25	29	54	25	29	54
	Baseline	n	25	29	54	25	29	54
		Mean	336.32	336.83	336.59	48.28	48.76	48.54
		SD, SE	104.004, 20.801	117.238, 21.770	110.271, 15.006	14.563, 2.913	16.790, 3.118	15.653, 2.130
		Median	335.00	342.00	338.50	46.61	49.98	47.82
		Q1, Q3	276.00, 382.00	249.00, 423.00	249.00, 423.00	35.23, 59.75	37.88, 61.39	37.23, 61.18
		Min, Max	160.0, 569.0	55.0, 538.0	55.0, 569.0	23.1, 78.4	7.6, 80.4	7.6, 80.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Baseline						
		n	25	26	51	25	26	51
		Mean	336.32	332.31	334.27	48.28	48.14	48.21
		SD, SE	104.004, 20.801	122.429, 24.010	112.653, 15.775	14.563, 2.913	17.516, 3.435	15.975, 2.237
		Median	335.00	338.00	335.00	46.61	47.70	46.61
		Q1, Q3	276.00, 382.00	247.00, 438.00	247.00, 438.00	35.23, 59.75	37.23, 63.76	36.79, 61.18
		Min, Max	160.0, 569.0	55.0, 538.0	55.0, 569.0	23.1, 78.4	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	25	26	51	25	26	51
		Mean	342.16	358.35	350.41	49.19	52.06	50.66
		SD, SE	104.176, 20.835	117.926, 23.127	110.586, 15.485	14.610, 2.922	16.921, 3.318	15.739, 2.204
		Median	333.00	354.00	340.00	49.09	54.41	50.61
		Q1, Q3	289.00, 403.00	311.00, 440.00	294.00, 437.00	41.29, 61.57	43.62, 64.75	43.00, 64.13
		Min, Max	170.0, 573.0	80.0, 542.0	80.0, 573.0	25.3, 79.1	11.1, 80.0	11.1, 80.0

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Change from Baseline						
		n	25	26	51	25	26	51
		Mean	5.84	26.04	16.14	0.91	3.93	2.45
		SD, SE	30.532, 6.106	42.583, 8.351	38.185, 5.347	4.385, 0.877	6.439, 1.263	5.681, 0.796
		Median	0.00	14.00	6.00	0.05	2.25	0.89
		Q1, Q3	-10.00, 35.00	-3.00, 57.00	-10.00, 36.00	-1.39, 5.75	-0.37, 8.54	-1.35, 5.82
		Min, Max	-54.0, 60.0	-46.0, 155.0	-54.0, 155.0	-8.5, 8.7	-6.6, 24.6	-8.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-2.97 (7.458)	15.40 (6.798)		-0.44 (1.116)	2.37 (0.987)	
		95% CI	(-17.59, 11.65)	(2.08, 28.73)		(-2.63, 1.75)	(0.43, 4.30)	
		LS Mean Difference (SE)		18.37 (9.304)			2.81 (1.387)	
		95% CI		(0.13, 36.60)			(0.09, 5.53)	
		p-value		0.0484			0.0429	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Baseline						
		n	25	27	52	25	27	52
		Mean	336.32	341.93	339.23	48.28	49.60	48.97
		SD, SE	104.004, 20.801	119.174, 22.935	111.080, 15.404	14.563, 2.913	16.957, 3.263	15.711, 2.179
		Median	335.00	347.00	344.50	46.61	51.30	49.51
		Q1, Q3	276.00, 382.00	249.00, 438.00	262.50, 430.50	35.23, 59.75	37.88, 63.76	37.56, 61.26
		Min, Max	160.0, 569.0	55.0, 538.0	55.0, 569.0	23.1, 78.4	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	25	27	52	25	27	52
		Mean	340.68	366.15	353.90	48.90	53.27	51.17
		SD, SE	112.369, 22.474	119.593, 23.016	115.752, 16.052	15.341, 3.068	17.004, 3.272	16.218, 2.249
		Median	337.00	373.00	358.50	50.32	53.07	51.39
		Q1, Q3	271.00, 405.00	300.00, 478.00	298.00, 422.50	40.36, 57.96	44.29, 66.46	42.89, 62.90
		Min, Max	156.0, 617.0	100.0, 578.0	100.0, 617.0	23.9, 85.2	13.8, 84.4	13.8, 85.2

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Change from Baseline						
		n	25	27	52	25	27	52
		Mean	4.36	24.22	14.67	0.61	3.67	2.20
		SD, SE	37.367, 7.473	62.722, 12.071	52.565, 7.289	5.260, 1.052	9.372, 1.804	7.757, 1.076
		Median	0.00	19.00	14.50	0.05	2.69	2.13
		Q1, Q3	-18.00, 30.00	-16.00, 62.00	-16.50, 46.00	-2.59, 4.36	-2.10, 9.29	-2.34, 6.51
		Min, Max	-64.0, 87.0	-147.0, 140.0	-147.0, 140.0	-10.1, 11.9	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-4.45 (8.633)	13.90 (10.452)		-0.74 (1.262)	2.16 (1.564)	
		95% CI	(-21.37, 12.47)	(-6.58, 34.38)		(-3.21, 1.74)	(-0.91, 5.22)	
		LS Mean Difference (SE)		18.35 (13.312)			2.90 (1.948)	
		95% CI		(-7.74, 44.44)			(-0.92, 6.71)	
		p-value		0.1681			0.1372	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8		N1	37	30	67	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67	37	30	67
		Mean	404.22	398.07	401.46	56.34	56.70	56.50
		SD, SE	106.034, 17.432	97.394, 17.782	101.538, 12.405	15.516, 2.551	14.588, 2.663	14.996, 1.832
		Median	394.00	401.50	394.00	56.21	56.58	56.21
		Q1, Q3	349.00, 472.00	331.00, 473.00	334.00, 473.00	46.55, 66.85	46.49, 66.64	46.49, 66.85
		Min, Max	164.0, 615.0	203.0, 643.0	164.0, 643.0	24.7, 88.4	25.9, 92.4	24.7, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Baseline						
		n	36	28	64	36	28	64
		Mean	407.69	397.64	403.30	56.79	56.58	56.70
		SD, SE	105.375, 17.563	100.870, 19.063	102.736, 12.842	15.486, 2.581	15.089, 2.852	15.193, 1.899
		Median	407.00	387.50	402.50	56.51	56.37	56.51
		Q1, Q3	351.00, 479.00	331.00, 475.00	334.50, 475.00	47.60, 68.21	45.84, 67.17	46.52, 67.27
		Min, Max	164.0, 615.0	203.0, 643.0	164.0, 643.0	24.7, 88.4	25.9, 92.4	24.7, 92.4
		Observed						
		n	36	28	64	36	28	64
		Mean	410.58	415.29	412.64	57.10	59.22	58.03
		SD, SE	99.839, 16.640	92.847, 17.546	96.113, 12.014	14.237, 2.373	14.451, 2.731	14.256, 1.782
		Median	416.00	399.00	407.00	56.78	58.83	57.59
		Q1, Q3	344.00, 468.00	358.00, 489.50	355.50, 477.00	48.33, 65.97	48.29, 68.59	48.33, 67.92
		Min, Max	175.0, 600.0	240.0, 660.0	175.0, 660.0	25.3, 84.6	30.6, 94.9	25.3, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Change from Baseline						
		n	36	28	64	36	28	64
		Mean	2.89	17.64	9.34	0.31	2.65	1.33
		SD, SE	43.410, 7.235	39.208, 7.410	41.954, 5.244	5.870, 0.978	5.214, 0.985	5.671, 0.709
		Median	-2.50	19.00	6.50	-0.28	2.68	0.98
		Q1, Q3	-25.00, 29.00	6.00, 37.00	-9.00, 34.00	-3.50, 4.02	0.86, 5.28	-1.32, 4.75
		Min, Max	-64.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-9.5, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-1.42 (8.619)	12.23 (10.398)		-0.47 (1.103)	1.89 (1.382)	
		95% CI	(-18.31, 15.48)	(-8.15, 32.61)		(-2.63, 1.69)	(-0.82, 4.60)	
		LS Mean Difference (SE)		13.65 (9.472)			2.36 (1.281)	
		95% CI		(-4.91, 32.21)			(-0.15, 4.87)	
		p-value		0.1495			0.0651	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Baseline						
		n	37	30	67	37	30	67
		Mean	404.22	398.07	401.46	56.34	56.70	56.50
		SD, SE	106.034, 17.432	97.394, 17.782	101.538, 12.405	15.516, 2.551	14.588, 2.663	14.996, 1.832
		Median	394.00	401.50	394.00	56.21	56.58	56.21
		Q1, Q3	349.00, 472.00	331.00, 473.00	334.00, 473.00	46.55, 66.85	46.49, 66.64	46.49, 66.85
		Min, Max	164.0, 615.0	203.0, 643.0	164.0, 643.0	24.7, 88.4	25.9, 92.4	24.7, 92.4
		Observed						
		n	37	30	67	37	30	67
		Mean	407.54	415.27	411.00	56.71	59.32	57.88
		SD, SE	105.350, 17.319	87.797, 16.029	97.240, 11.880	14.747, 2.424	13.760, 2.512	14.266, 1.743
		Median	411.00	400.50	405.00	56.39	59.14	56.42
		Q1, Q3	347.00, 475.00	361.00, 478.00	360.00, 478.00	47.18, 64.69	50.39, 68.91	49.49, 68.91
		Min, Max	158.0, 617.0	231.0, 619.0	158.0, 619.0	23.9, 85.2	29.5, 89.1	23.9, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Change from Baseline						
		n	37	30	67	37	30	67
		Mean	3.32	17.20	9.54	0.38	2.62	1.38
		SD, SE	49.904, 8.204	45.764, 8.355	48.239, 5.893	6.788, 1.116	6.460, 1.179	6.689, 0.817
		Median	8.00	17.00	12.00	1.22	2.48	1.54
		Q1, Q3	-32.00, 37.00	-4.00, 43.00	-24.00, 41.00	-5.09, 5.32	-0.51, 6.64	-3.28, 5.46
		Min, Max	-109.0, 125.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 15.7	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-0.79 (9.031)	11.96 (10.377)		-0.38 (1.191)	1.89 (1.447)	
		95% CI	(-18.49, 16.91)	(-8.37, 32.30)		(-2.72, 1.95)	(-0.94, 4.73)	
		LS Mean Difference (SE)		12.75 (10.795)			2.27 (1.504)	
		95% CI		(-8.41, 33.91)			(-0.67, 5.22)	
		p-value		0.2375			0.1307	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8		N1	29	38	67	29	38	67
	Baseline	n	28	37	65	28	37	65
		Mean	318.79	323.30	321.35	46.84	47.17	47.03
		SD, SE	77.768, 14.697	108.416, 17.823	95.750, 11.876	12.333, 2.331	15.688, 2.579	14.235, 1.766
		Median	311.50	334.00	326.00	45.94	45.61	45.61
		Q1, Q3	276.50, 375.00	249.00, 386.00	276.00, 376.00	38.60, 57.71	37.88, 58.23	37.88, 57.76
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Baseline						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	318.79	323.39	321.38	46.84	47.21	47.05
		SD, SE	77.768, 14.697	109.952, 18.325	96.507, 12.063	12.333, 2.331	15.909, 2.651	14.346, 1.793
		Median	311.50	334.00	329.50	45.94	46.16	45.99
		Q1, Q3	276.50, 375.00	248.00, 394.00	268.00, 381.00	38.60, 57.71	37.56, 59.30	37.56, 58.00
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	319.93	341.83	332.25	47.06	49.98	48.71
		SD, SE	73.596, 13.908	105.773, 17.629	93.042, 11.630	11.806, 2.231	15.277, 2.546	13.839, 1.730
		Median	320.00	344.00	327.00	44.87	51.92	49.17
		Q1, Q3	284.50, 370.00	305.50, 424.00	288.50, 388.50	41.18, 54.66	43.49, 58.96	42.15, 56.86
		Min, Max	170.0, 481.0	80.0, 535.0	80.0, 535.0	25.9, 73.8	11.1, 80.0	11.1, 80.0

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Change from Baseline						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	1.14	18.44	10.88	0.22	2.77	1.66
		SD, SE	36.440, 6.887	44.103, 7.350	41.527, 5.191	5.390, 1.019	6.687, 1.114	6.238, 0.780
		Median	-0.50	10.50	6.00	-0.03	1.47	0.89
		Q1, Q3	-12.00, 31.00	-6.50, 44.50	-10.00, 36.00	-1.73, 4.85	-0.90, 6.95	-1.36, 5.78
		Min, Max	-95.0, 60.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 8.7	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-11.32 (8.945)	8.13 (6.449)		-1.87 (1.335)	1.01 (0.938)	
		95% CI	(-28.86, 6.21)	(-4.51, 20.77)		(-4.49, 0.75)	(-0.83, 2.84)	
		LS Mean Difference (SE)		19.45 (9.796)			2.88 (1.470)	
		95% CI		(0.25, 38.65)			(-0.01, 5.76)	
		p-value		0.0470			0.0505	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Baseline						
		n	27	35	62	27	35	62
		Mean	316.67	326.46	322.19	46.44	47.73	47.17
		SD, SE	78.421, 15.092	109.982, 18.590	96.888, 12.305	12.381, 2.383	15.829, 2.676	14.332, 1.820
		Median	308.00	334.00	329.50	45.32	46.90	45.99
		Q1, Q3	276.00, 374.00	249.00, 402.00	276.00, 386.00	37.24, 57.76	37.88, 60.37	37.88, 58.23
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	27	35	62	27	35	62
		Mean	317.22	352.46	337.11	46.55	51.65	49.43
		SD, SE	75.063, 14.446	117.029, 19.781	101.713, 12.918	11.591, 2.231	16.848, 2.848	14.899, 1.892
		Median	323.00	346.00	336.50	48.03	53.07	49.05
		Q1, Q3	271.00, 364.00	300.00, 461.00	296.00, 390.00	40.36, 54.86	44.29, 64.94	42.46, 58.70
		Min, Max	156.0, 470.0	100.0, 587.0	100.0, 587.0	23.9, 66.5	13.8, 86.8	13.8, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Change from Baseline						
		n	27	35	62	27	35	62
		Mean	0.56	26.00	14.92	0.11	3.92	2.26
		SD, SE	31.296, 6.023	51.905, 8.774	45.617, 5.793	4.509, 0.868	7.772, 1.314	6.780, 0.861
		Median	0.00	21.00	12.50	0.10	3.17	1.76
		Q1, Q3	-22.00, 26.00	-5.00, 55.00	-14.00, 40.00	-3.09, 3.83	-0.59, 8.75	-2.05, 5.83
		Min, Max	-64.0, 61.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-10.1, 7.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-13.94 (8.435)	15.42 (7.702)		-2.30 (1.229)	2.13 (1.125)	
		95% CI	(-30.47, 2.60)	(0.33, 30.52)		(-4.71, 0.11)	(-0.08, 4.33)	
		LS Mean Difference (SE)		29.36 (10.768)			4.43 (1.592)	
		95% CI		(8.25, 50.46)			(1.31, 7.55)	
		p-value		0.0064			0.0054	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50		N1	42	32	74	42	32	74
	Baseline	n	42	32	74	42	32	74
		Mean	395.48	381.31	389.35	55.58	54.83	55.26
		SD, SE	99.636, 15.374	99.643, 17.615	99.206, 11.532	14.437, 2.228	14.997, 2.651	14.584, 1.695
		Median	379.50	360.00	375.00	53.95	53.29	53.74
		Q1, Q3	312.00, 471.00	310.00, 461.00	312.00, 471.00	42.95, 65.35	43.18, 66.01	42.95, 66.00
		Min, Max	189.0, 615.0	203.0, 643.0	189.0, 643.0	26.7, 88.4	25.9, 92.4	25.9, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Pain Score at Week 12 BL cat <= 50	Baseline							
		n	41	32	73	41	32	73
		Mean	398.32	381.31	390.86	55.96	54.83	55.47
		SD, SE	99.136, 15.483	99.643, 17.615	99.031, 11.591	14.402, 2.249	14.997, 2.651	14.574, 1.706
		Median	380.00	360.00	376.00	54.90	53.29	54.48
		Q1, Q3	335.00, 471.00	310.00, 461.00	320.00, 471.00	44.94, 65.35	43.18, 66.01	43.86, 66.00
		Min, Max	189.0, 615.0	203.0, 643.0	189.0, 643.0	26.7, 88.4	25.9, 92.4	25.9, 92.4
		Observed						
		n	41	32	73	41	32	73
		Mean	393.90	399.38	396.30	55.27	57.52	56.26
		SD, SE	96.675, 15.098	91.949, 16.255	94.021, 11.004	13.570, 2.119	14.236, 2.517	13.814, 1.617
		Median	394.00	388.00	392.00	51.57	57.00	54.99
		Q1, Q3	320.00, 457.00	354.50, 451.00	333.00, 457.00	46.46, 65.00	47.68, 67.86	46.46, 66.26
		Min, Max	179.0, 600.0	240.0, 660.0	179.0, 660.0	25.3, 84.6	30.6, 94.9	25.3, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Pain Score at Week 12 BL cat <= 50		Change from Baseline						
		n	41	32	73	41	32	73
		Mean	-4.41	18.06	5.44	-0.70	2.69	0.79
		SD, SE	43.553, 6.802	39.055, 6.904	42.856, 5.016	6.012, 0.939	5.277, 0.933	5.911, 0.692
		Median	-4.00	17.00	3.00	-0.46	2.47	0.55
		Q1, Q3	-34.00, 13.00	0.50, 37.00	-10.00, 26.00	-4.43, 1.71	0.14, 5.23	-1.39, 3.99
		Min, Max	-95.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-14.5, 16.4	-16.8, 12.8	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-12.48 (10.271)	8.34 (10.486)		-2.15 (1.382)	1.22 (1.422)	
		95% CI	(-32.61, 7.65)	(-12.21, 28.89)		(-4.86, 0.56)	(-1.57, 4.00)	
		LS Mean Difference (SE)		20.82 (8.983)			3.36 (1.220)	
		95% CI		(3.21, 38.43)			(0.97, 5.75)	
		p-value		0.0205			0.0059	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Pain Score at Week 24 BL cat <= 50	Baseline							
		n	41	32	73	41	32	73
		Mean	395.95	381.31	389.53	55.53	54.83	55.22
		SD, SE	100.825, 15.746	99.643, 17.615	99.880, 11.690	14.612, 2.282	14.997, 2.651	14.683, 1.718
		Median	380.00	360.00	374.00	53.01	53.29	53.01
		Q1, Q3	312.00, 471.00	310.00, 461.00	312.00, 471.00	42.95, 65.35	43.18, 66.01	42.95, 66.00
		Min, Max	189.0, 615.0	203.0, 643.0	189.0, 643.0	26.7, 88.4	25.9, 92.4	25.9, 92.4
		Observed						
		n	41	32	73	41	32	73
		Mean	395.10	402.91	398.52	55.36	58.15	56.58
		SD, SE	99.611, 15.557	90.822, 16.055	95.285, 11.152	13.810, 2.157	14.385, 2.543	14.036, 1.643
		Median	400.00	380.00	400.00	54.66	58.12	55.98
		Q1, Q3	326.00, 443.00	360.00, 452.00	346.00, 452.00	47.07, 63.41	48.26, 67.48	47.07, 64.68
		Min, Max	189.0, 617.0	231.0, 619.0	189.0, 619.0	26.7, 85.2	29.5, 89.1	26.7, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Pain Score at Week 24 BL cat <= 50		Change from Baseline						
		n	41	32	73	41	32	73
		Mean	-0.85	21.59	8.99	-0.18	3.32	1.36
		SD, SE	47.961, 7.490	42.612, 7.533	46.749, 5.472	6.521, 1.018	6.081, 1.075	6.527, 0.764
		Median	0.00	17.00	8.00	0.05	2.48	1.22
		Q1, Q3	-32.00, 28.00	-3.50, 41.50	-19.00, 34.00	-5.09, 4.35	-0.36, 6.64	-2.65, 4.48
		Min, Max	-109.0, 125.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 15.7	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-10.34 (10.485)	11.87 (10.691)		-1.85 (1.426)	1.84 (1.512)	
		95% CI	(-30.89, 10.21)	(-9.08, 32.83)		(-4.64, 0.95)	(-1.12, 4.81)	
		LS Mean Difference (SE)		22.22 (10.054)			3.69 (1.410)	
		95% CI		(2.51, 41.92)			(0.93, 6.46)	
		p-value		0.0271			0.0088	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Pain Score at BL cat > 50		N1	24	35	59	24	35	59
	Baseline	n	23	35	58	23	35	58
		Mean	316.17	334.34	327.14	46.15	48.33	47.47
		SD, SE	91.425, 19.064	114.554, 19.363	105.518, 13.855	14.052, 2.930	16.143, 2.729	15.258, 2.003
		Median	315.00	341.00	334.00	46.56	46.99	46.58
		Q1, Q3	260.00, 405.00	249.00, 416.00	260.00, 412.00	34.72, 59.40	37.88, 61.14	37.23, 60.37
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Pain Score at Week 12 BL cat > 50	Baseline							
		n	23	32	55	23	32	55
		Mean	316.17	330.44	324.47	46.15	47.79	47.11
		SD, SE	91.425, 19.064	118.524, 20.952	107.333, 14.473	14.052, 2.930	16.678, 2.948	15.518, 2.092
		Median	315.00	337.50	334.00	46.56	46.74	46.56
		Q1, Q3	260.00, 405.00	248.00, 425.50	249.00, 412.00	34.72, 59.40	37.56, 60.75	36.79, 60.37
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	23	32	55	23	32	55
		Mean	329.96	348.56	340.78	48.15	50.53	49.53
		SD, SE	93.045, 19.401	114.427, 20.228	105.497, 14.225	14.031, 2.926	16.152, 2.855	15.211, 2.051
		Median	325.00	351.00	329.00	45.26	52.96	49.25
		Q1, Q3	280.00, 383.00	305.50, 431.00	291.00, 425.00	40.98, 57.88	43.49, 59.96	41.07, 59.24
		Min, Max	170.0, 481.0	80.0, 535.0	80.0, 535.0	25.9, 73.8	11.1, 80.0	11.1, 80.0

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Pain Score at Week 12 BL cat > 50		Change from Baseline						
		n	23	32	55	23	32	55
		Mean	13.78	18.13	16.31	1.99	2.74	2.43
		SD, SE	30.972, 6.458	44.833, 7.925	39.362, 5.308	4.463, 0.931	6.805, 1.203	5.902, 0.796
		Median	18.00	10.00	12.00	2.74	1.61	1.99
		Q1, Q3	-9.00, 40.00	-5.50, 44.00	-7.00, 40.00	-1.23, 5.89	-0.71, 7.00	-0.91, 6.25
		Min, Max	-54.0, 60.0	-92.0, 155.0	-92.0, 155.0	-8.5, 8.7	-14.4, 24.6	-14.4, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	3.57 (8.020)	8.18 (7.571)		0.35 (1.165)	1.16 (1.125)	
		95% CI	(-12.15, 19.29)	(-6.65, 23.02)		(-1.93, 2.63)	(-1.05, 3.36)	
		LS Mean Difference (SE)		4.62 (9.857)			0.81 (1.461)	
		95% CI		(-14.70, 23.93)			(-2.05, 3.67)	
		p-value		0.6396			0.5795	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Pain Score at Week 24 BL cat > 50	Baseline							
		n	23	33	56	23	33	56
		Mean	316.17	338.36	329.25	46.15	49.00	47.83
		SD, SE	91.425, 19.064	116.112, 20.213	106.343, 14.211	14.052, 2.930	16.266, 2.832	15.327, 2.048
		Median	315.00	342.00	334.50	46.56	48.13	46.80
		Q1, Q3	260.00, 405.00	278.00, 416.00	267.00, 413.00	34.72, 59.40	42.80, 61.14	37.56, 60.75
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	23	33	56	23	33	56
		Mean	323.70	360.64	345.46	47.20	52.32	50.22
		SD, SE	95.671, 19.949	120.958, 21.056	111.848, 14.946	14.022, 2.924	16.888, 2.940	15.845, 2.117
		Median	336.00	356.00	338.50	48.03	53.07	49.41
		Q1, Q3	268.00, 388.00	300.00, 461.00	298.00, 435.00	35.28, 60.33	44.78, 65.54	42.89, 62.03
		Min, Max	156.0, 480.0	100.0, 587.0	100.0, 587.0	23.9, 70.0	13.8, 86.8	13.8, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Pain Score at Week 24 BL cat > 50		Change from Baseline						
		n	23	33	56	23	33	56
		Mean	7.52	22.27	16.21	1.04	3.32	2.39
		SD, SE	31.763, 6.623	55.140, 9.599	47.182, 6.305	4.601, 0.959	8.187, 1.425	6.982, 0.933
		Median	8.00	21.00	16.00	1.33	3.00	2.49
		Q1, Q3	-10.00, 38.00	-13.00, 55.00	-11.50, 45.50	-1.35, 5.46	-1.71, 8.75	-1.53, 6.48
		Min, Max	-64.0, 61.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-10.1, 7.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-2.69 (7.886)	12.62 (9.029)		-0.60 (1.132)	1.79 (1.328)	
		95% CI	(-18.15, 12.76)	(-5.08, 30.32)		(-2.82, 1.62)	(-0.81, 4.39)	
		LS Mean Difference (SE)		15.31 (11.477)			2.39 (1.678)	
		95% CI		(-7.18, 37.81)			(-0.90, 5.68)	
		p-value		0.1821			0.1540	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5		N1	37	30	67	37	30	67
	Baseline	n	37	29	66	37	29	66
		Mean	404.22	392.21	398.94	56.34	55.81	56.11
		SD, SE	106.034, 17.432	99.684, 18.511	102.682, 12.639	15.516, 2.551	14.757, 2.740	15.074, 1.855
		Median	394.00	364.00	387.00	56.21	54.96	55.17
		Q1, Q3	349.00, 472.00	331.00, 473.00	331.00, 473.00	46.55, 66.85	45.19, 66.03	45.19, 66.64
		Min, Max	164.0, 615.0	203.0, 643.0	164.0, 643.0	24.7, 88.4	25.9, 92.4	24.7, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Baseline						
		n	36	28	64	36	28	64
		Mean	407.69	392.21	400.92	56.79	55.83	56.37
		SD, SE	105.375, 17.563	101.513, 19.184	103.175, 12.897	15.486, 2.581	15.028, 2.840	15.174, 1.897
		Median	407.00	362.00	388.00	56.51	54.72	55.59
		Q1, Q3	351.00, 479.00	325.50, 475.00	332.50, 475.00	47.60, 68.21	44.53, 66.34	45.84, 66.75
		Min, Max	164.0, 615.0	203.0, 643.0	164.0, 643.0	24.7, 88.4	25.9, 92.4	24.7, 92.4
		Observed						
		n	36	28	64	36	28	64
		Mean	410.58	407.46	409.22	57.10	58.11	57.54
		SD, SE	99.839, 16.640	94.687, 17.894	96.864, 12.108	14.237, 2.373	14.438, 2.728	14.220, 1.777
		Median	416.00	394.00	404.00	56.78	57.87	57.14
		Q1, Q3	344.00, 468.00	354.50, 483.50	350.50, 471.50	48.33, 65.97	46.71, 67.92	48.02, 67.73
		Min, Max	175.0, 600.0	240.0, 660.0	175.0, 660.0	25.3, 84.6	30.6, 94.9	25.3, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Change from Baseline						
		n	36	28	64	36	28	64
		Mean	2.89	15.25	8.30	0.31	2.28	1.17
		SD, SE	43.410, 7.235	38.940, 7.359	41.653, 5.207	5.870, 0.978	5.159, 0.975	5.614, 0.702
		Median	-2.50	15.50	6.00	-0.28	2.21	0.90
		Q1, Q3	-25.00, 29.00	2.00, 31.50	-9.00, 29.00	-3.50, 4.02	0.28, 4.39	-1.32, 4.04
		Min, Max	-64.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-9.5, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-0.22 (8.651)	9.16 (10.270)		-0.30 (1.106)	1.42 (1.360)	
		95% CI	(-17.17, 16.74)	(-10.96, 29.29)		(-2.47, 1.87)	(-1.24, 4.09)	
		LS Mean Difference (SE)		9.38 (9.574)			1.73 (1.277)	
		95% CI		(-9.38, 28.15)			(-0.78, 4.23)	
		p-value		0.3271			0.1763	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Baseline						
		n	37	29	66	37	29	66
		Mean	404.22	392.21	398.94	56.34	55.81	56.11
		SD, SE	106.034, 17.432	99.684, 18.511	102.682, 12.639	15.516, 2.551	14.757, 2.740	15.074, 1.855
		Median	394.00	364.00	387.00	56.21	54.96	55.17
		Q1, Q3	349.00, 472.00	331.00, 473.00	331.00, 473.00	46.55, 66.85	45.19, 66.03	45.19, 66.64
		Min, Max	164.0, 615.0	203.0, 643.0	164.0, 643.0	24.7, 88.4	25.9, 92.4	24.7, 92.4
		Observed						
		n	37	29	66	37	29	66
		Mean	407.54	411.97	409.48	56.71	58.84	57.65
		SD, SE	105.350, 17.319	88.983, 16.524	97.788, 12.037	14.747, 2.424	13.899, 2.581	14.311, 1.762
		Median	411.00	400.00	405.00	56.39	58.64	56.41
		Q1, Q3	347.00, 475.00	360.00, 452.00	360.00, 475.00	47.18, 64.69	50.39, 68.51	49.49, 68.51
		Min, Max	158.0, 617.0	231.0, 619.0	158.0, 619.0	23.9, 85.2	29.5, 89.1	23.9, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Change from Baseline						
		n	37	29	66	37	29	66
		Mean	3.32	19.76	10.55	0.38	3.02	1.54
		SD, SE	49.904, 8.204	43.122, 8.008	47.412, 5.836	6.788, 1.116	6.046, 1.123	6.559, 0.807
		Median	8.00	19.00	12.50	1.22	2.78	2.04
		Q1, Q3	-32.00, 37.00	-4.00, 40.00	-21.00, 40.00	-5.09, 5.32	-0.42, 6.64	-2.65, 5.46
		Min, Max	-109.0, 125.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 15.7	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	0.46 (9.012)	15.01 (10.171)		-0.21 (1.188)	2.35 (1.415)	
		95% CI	(-17.20, 18.13)	(-4.93, 34.94)		(-2.53, 2.12)	(-0.42, 5.12)	
		LS Mean Difference (SE)		14.54 (10.528)			2.56 (1.461)	
		95% CI		(-6.09, 35.18)			(-0.31, 5.42)	
		p-value		0.1673			0.0804	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5		N1	29	38	67	29	38	67
	Baseline	n	28	38	66	28	38	66
		Mean	318.79	329.74	325.09	46.84	48.09	47.56
		SD, SE	77.768, 14.697	110.089, 17.859	97.163, 11.960	12.333, 2.331	15.988, 2.594	14.459, 1.780
		Median	311.50	337.50	333.50	45.94	46.95	46.58
		Q1, Q3	276.50, 375.00	249.00, 416.00	276.00, 396.00	38.60, 57.71	37.88, 61.14	37.88, 59.40
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Baseline						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	318.79	327.61	323.75	46.84	47.79	47.38
		SD, SE	77.768, 14.697	112.214, 18.702	98.015, 12.252	12.333, 2.331	16.276, 2.713	14.580, 1.823
		Median	311.50	337.50	333.50	45.94	46.95	46.58
		Q1, Q3	276.50, 375.00	248.00, 412.50	268.00, 391.00	38.60, 57.71	37.56, 60.75	37.56, 58.82
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	319.93	347.92	335.67	47.06	50.85	49.19
		SD, SE	73.596, 13.908	108.415, 18.069	95.116, 11.889	11.806, 2.231	15.760, 2.627	14.188, 1.774
		Median	320.00	353.50	328.50	44.87	54.32	49.81
		Q1, Q3	284.50, 370.00	305.50, 425.50	288.50, 394.50	41.18, 54.66	43.49, 59.96	42.15, 57.41
		Min, Max	170.0, 481.0	80.0, 535.0	80.0, 535.0	25.9, 73.8	11.1, 80.0	11.1, 80.0

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Change from Baseline						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	1.14	20.31	11.92	0.22	3.06	1.82
		SD, SE	36.440, 6.887	44.159, 7.360	41.764, 5.221	5.390, 1.019	6.699, 1.117	6.276, 0.785
		Median	-0.50	13.00	9.00	-0.03	2.08	1.34
		Q1, Q3	-12.00, 31.00	-6.50, 44.50	-10.00, 38.50	-1.73, 4.85	-0.90, 7.00	-1.36, 6.03
		Min, Max	-95.0, 60.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 8.7	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-12.26 (9.101)	10.29 (6.546)		-2.01 (1.361)	1.33 (0.951)	
		95% CI	(-30.10, 5.57)	(-2.54, 23.12)		(-4.68, 0.66)	(-0.53, 3.20)	
		LS Mean Difference (SE)		22.56 (9.855)			3.35 (1.483)	
		95% CI		(3.24, 41.87)			(0.44, 6.25)	
		p-value		0.0221			0.0240	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Baseline						
		n	27	36	63	27	36	63
		Mean	316.67	333.17	326.10	46.44	48.69	47.73
		SD, SE	78.421, 15.092	111.479, 18.580	98.297, 12.384	12.381, 2.383	16.104, 2.684	14.558, 1.834
		Median	308.00	341.50	334.00	45.32	47.56	46.61
		Q1, Q3	276.00, 374.00	263.50, 419.50	276.00, 402.00	37.24, 57.76	40.04, 61.16	37.88, 60.01
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	27	36	63	27	36	63
		Mean	317.22	356.86	339.87	46.55	52.25	49.81
		SD, SE	75.063, 14.446	117.407, 19.568	102.642, 12.932	11.591, 2.231	16.892, 2.815	15.018, 1.892
		Median	323.00	351.50	337.00	48.03	53.31	49.31
		Q1, Q3	271.00, 364.00	300.00, 461.00	296.00, 400.00	40.36, 54.86	44.54, 65.24	42.46, 60.33
		Min, Max	156.0, 470.0	100.0, 587.0	100.0, 587.0	23.9, 66.5	13.8, 86.8	13.8, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Change from Baseline						
		n	27	36	63	27	36	63
		Mean	0.56	23.69	13.78	0.11	3.56	2.08
		SD, SE	31.296, 6.023	53.792, 8.965	46.663, 5.879	4.509, 0.868	8.041, 1.340	6.928, 0.873
		Median	0.00	18.50	9.00	0.10	2.82	1.45
		Q1, Q3	-22.00, 26.00	-5.00, 57.00	-16.00, 40.00	-3.09, 3.83	-0.61, 8.88	-2.10, 5.83
		Min, Max	-64.0, 61.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-10.1, 7.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-14.75 (8.581)	13.02 (7.910)		-2.42 (1.253)	1.75 (1.154)	
		95% CI	(-31.56, 2.07)	(-2.48, 28.52)		(-4.88, 0.03)	(-0.51, 4.02)	
		LS Mean Difference (SE)		27.77 (10.922)			4.18 (1.613)	
		95% CI		(6.36, 49.17)			(1.02, 7.34)	
		p-value		0.0110			0.0096	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Pain Medication Use at BL = Yes		N1	44	47	91	44	47	91
	Baseline	n	44	46	90	44	46	90
		Mean	350.09	347.07	348.54	50.80	50.68	50.74
		SD, SE	100.990, 15.225	104.131, 15.353	102.042, 10.756	14.928, 2.250	14.986, 2.210	14.874, 1.568
		Median	342.50	338.00	338.50	49.63	50.29	50.10
		Q1, Q3	278.00, 408.50	300.00, 414.00	279.00, 412.00	40.10, 61.05	42.80, 61.14	41.09, 61.14
		Min, Max	160.0, 569.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline						
		n	43	43	86	43	43	86
		Mean	351.74	345.05	348.40	51.06	50.44	50.75
		SD, SE	101.581, 15.491	106.935, 16.307	103.731, 11.186	15.010, 2.289	15.385, 2.346	15.112, 1.630
		Median	349.00	335.00	338.50	50.22	49.98	50.10
		Q1, Q3	277.00, 412.00	278.00, 414.00	278.00, 412.00	40.19, 62.10	42.19, 61.14	41.09, 61.14
		Min, Max	160.0, 569.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	43	43	86	43	43	86
		Mean	356.77	367.42	362.09	51.78	53.80	52.79
		SD, SE	96.311, 14.687	106.730, 16.276	101.196, 10.912	14.109, 2.152	15.339, 2.339	14.685, 1.584
		Median	340.00	360.00	355.50	50.37	54.82	51.44
		Q1, Q3	294.00, 405.00	311.00, 423.00	307.00, 420.00	43.10, 61.74	45.15, 64.13	43.49, 61.74
		Min, Max	170.0, 600.0	80.0, 660.0	80.0, 660.0	25.3, 84.6	11.1, 94.9	11.1, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline						
		n	43	43	86	43	43	86
		Mean	5.02	22.37	13.70	0.73	3.35	2.04
		SD, SE	36.783, 5.609	38.746, 5.909	38.555, 4.157	5.239, 0.799	5.910, 0.901	5.707, 0.615
		Median	0.00	16.00	10.00	0.05	2.40	1.53
		Q1, Q3	-15.00, 35.00	3.00, 44.00	-7.00, 37.00	-2.09, 5.75	0.46, 6.69	-0.94, 5.82
		Min, Max	-64.0, 93.0	-92.0, 155.0	-92.0, 155.0	-9.5, 11.9	-14.4, 24.6	-14.4, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	3.91 (7.582)	21.44 (6.573)		0.35 (1.012)	3.04 (0.878)	
		95% CI	(-10.95, 18.77)	(8.56, 34.33)		(-1.63, 2.33)	(1.31, 4.76)	
		LS Mean Difference (SE)		17.53 (8.057)			2.68 (1.192)	
		95% CI		(1.74, 33.33)			(0.35, 5.02)	
		p-value		0.0295			0.0243	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	6MWT Total Distance Walked (meters) Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)	6MWT Percent Predicted Distance Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline						
		n	44	44	88	44	44	88
		Mean	350.09	350.66	350.38	50.80	51.29	51.05
		SD, SE	100.990, 15.225	104.489, 15.752	102.162, 10.891	14.928, 2.250	14.940, 2.252	14.850, 1.583
		Median	342.50	344.00	344.00	49.63	50.95	50.41
		Q1, Q3	278.00, 408.50	303.50, 415.00	284.00, 413.00	40.10, 61.05	42.98, 61.16	41.31, 61.16
		Min, Max	160.0, 569.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	44	44	88	44	44	88
		Mean	352.20	371.68	361.94	51.05	54.47	52.76
		SD, SE	101.337, 15.277	105.507, 15.906	103.312, 11.013	14.383, 2.168	15.074, 2.273	14.749, 1.572
		Median	338.50	363.00	358.50	49.33	55.61	52.91
		Q1, Q3	293.00, 405.50	320.00, 436.50	303.50, 422.00	41.99, 59.64	46.55, 63.69	45.14, 61.18
		Min, Max	156.0, 617.0	100.0, 619.0	100.0, 619.0	23.9, 85.2	13.8, 89.1	13.8, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline						
		n	44	44	88	44	44	88
		Mean	2.11	21.02	11.57	0.25	3.18	1.72
		SD, SE	39.216, 5.912	49.327, 7.436	45.311, 4.830	5.476, 0.826	7.324, 1.104	6.596, 0.703
		Median	2.00	21.50	13.50	0.42	3.41	2.05
		Q1, Q3	-26.00, 29.00	-7.00, 49.00	-18.00, 37.50	-3.77, 4.40	-0.88, 7.56	-2.62, 5.53
		Min, Max	-68.0, 125.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-10.1, 15.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	1.22 (7.854)	20.20 (7.606)		-0.10 (1.037)	2.88 (1.029)	
		95% CI	(-14.17, 16.61)	(5.29, 35.10)		(-2.13, 1.93)	(0.86, 4.90)	
		LS Mean Difference (SE)		18.98 (9.455)			2.98 (1.365)	
		95% CI		(0.44, 37.51)			(0.30, 5.66)	
		p-value		0.0448			0.0290	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Pain Medication Use at BL cat=No		N1	22	21	43	22	21	43
	Baseline	n	21	21	42	21	21	42
		Mean	403.71	378.05	390.88	55.27	53.08	54.17
		SD, SE	101.228, 22.090	120.219, 26.234	110.532, 17.055	14.740, 3.217	17.815, 3.887	16.187, 2.498
		Median	420.00	386.00	401.50	56.80	58.23	57.22
		Q1, Q3	364.00, 455.00	297.00, 477.00	335.00, 473.00	46.61, 61.34	42.49, 66.03	45.19, 66.00
		Min, Max	164.0, 615.0	78.0, 541.0	78.0, 615.0	24.7, 85.7	12.1, 82.4	12.1, 85.7

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Baseline						
		n	21	21	42	21	21	42
		Mean	403.71	378.05	390.88	55.27	53.08	54.17
		SD, SE	101.228, 22.090	120.219, 26.234	110.532, 17.055	14.740, 3.217	17.815, 3.887	16.187, 2.498
		Median	420.00	386.00	401.50	56.80	58.23	57.22
		Q1, Q3	364.00, 455.00	297.00, 477.00	335.00, 473.00	46.61, 61.34	42.49, 66.03	45.19, 66.00
		Min, Max	164.0, 615.0	78.0, 541.0	78.0, 615.0	24.7, 85.7	12.1, 82.4	12.1, 85.7
		Observed						
		n	21	21	42	21	21	42
		Mean	399.90	387.38	393.64	54.61	54.49	54.55
		SD, SE	102.155, 22.292	106.126, 23.159	103.076, 15.905	14.089, 3.074	16.223, 3.540	15.007, 2.316
		Median	420.00	409.00	412.00	56.34	56.94	56.86
		Q1, Q3	325.00, 467.00	329.00, 462.00	325.00, 467.00	46.46, 65.48	45.69, 67.38	45.69, 66.79
		Min, Max	175.0, 560.0	103.0, 525.0	103.0, 560.0	25.9, 78.2	15.9, 80.1	15.9, 80.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Change from Baseline						
		n	21	21	42	21	21	42
		Mean	-3.81	9.33	2.76	-0.66	1.41	0.37
		SD, SE	46.866, 10.227	46.980, 10.252	46.822, 7.225	6.366, 1.389	6.240, 1.362	6.314, 0.974
		Median	-4.00	11.00	-1.50	-0.46	1.43	-0.15
		Q1, Q3	-35.00, 13.00	-8.00, 25.00	-15.00, 25.00	-4.43, 1.71	-1.25, 3.88	-1.90, 3.88
		Min, Max	-95.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-14.5, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-20.05 (12.838)	-6.97 (10.065)		-2.65 (1.684)	-0.34 (1.356)	
		95% CI	(-45.21, 5.12)	(-26.69, 12.76)		(-5.95, 0.65)	(-3.00, 2.32)	
		LS Mean Difference (SE)		13.08 (13.476)			2.31 (1.782)	
		95% CI		(-13.33, 39.49)			(-1.18, 5.80)	
		p-value		0.3318			0.1950	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Baseline						
		n	20	21	41	20	21	41
		Mean	405.10	378.05	391.24	55.15	53.08	54.09
		SD, SE	103.653, 23.177	120.219, 26.234	111.880, 17.473	15.113, 3.379	17.815, 3.887	16.379, 2.558
		Median	425.50	386.00	417.00	56.51	58.23	56.80
		Q1, Q3	349.50, 455.00	297.00, 477.00	335.00, 473.00	46.58, 62.27	42.49, 66.03	45.19, 66.00
		Min, Max	164.0, 615.0	78.0, 541.0	78.0, 615.0	24.7, 85.7	12.1, 82.4	12.1, 85.7
		Observed						
		n	20	21	41	20	21	41
		Mean	407.35	401.90	404.56	55.44	56.70	56.08
		SD, SE	99.997, 22.360	114.297, 24.942	106.251, 16.594	14.095, 3.152	17.679, 3.858	15.845, 2.475
		Median	417.00	434.00	429.00	55.15	58.04	57.60
		Q1, Q3	364.00, 477.50	356.00, 478.00	360.00, 478.00	50.01, 67.37	44.77, 69.91	49.49, 69.91
		Min, Max	158.0, 540.0	125.0, 578.0	125.0, 578.0	23.9, 74.1	19.4, 84.4	19.4, 84.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Change from Baseline						
		n	20	21	41	20	21	41
		Mean	2.25	23.86	13.32	0.29	3.62	1.99
		SD, SE	50.841, 11.368	49.422, 10.785	50.682, 7.915	6.880, 1.538	7.007, 1.529	7.062, 1.103
		Median	2.00	7.00	7.00	0.35	0.96	0.96
		Q1, Q3	-27.00, 37.50	-4.00, 47.00	-6.00, 42.00	-3.59, 4.91	-0.51, 7.31	-0.86, 5.57
		Min, Max	-109.0, 99.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 12.4	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-17.52 (13.031)	7.56 (10.614)		-2.25 (1.728)	1.87 (1.539)	
		95% CI	(-43.06, 8.02)	(-13.25, 28.36)		(-5.64, 1.14)	(-1.14, 4.89)	
		LS Mean Difference (SE)		25.07 (15.092)			4.12 (2.124)	
		95% CI		(-4.51, 54.65)			(-0.04, 8.28)	
		p-value		0.0966			0.0524	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes		N1	13	17	30	13	17	30
	Baseline	n	13	17	30	13	17	30
		Mean	380.23	292.82	330.70	55.93	43.25	48.75
		SD, SE	113.619, 31.512	100.148, 24.289	113.208, 20.669	17.416, 4.830	15.200, 3.686	17.140, 3.129
		Median	353.00	312.00	336.00	53.01	44.79	48.58
		Q1, Q3	312.00, 463.00	247.00, 354.00	274.00, 405.00	42.95, 68.63	36.52, 53.65	38.96, 57.76
		Min, Max	160.0, 542.0	55.0, 450.0	55.0, 542.0	24.4, 88.4	7.6, 66.6	7.6, 88.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline						
		n	13	16	29	13	16	29
		Mean	380.23	286.63	328.59	55.93	42.50	48.52
		SD, SE	113.619, 31.512	100.007, 25.002	114.608, 21.282	17.416, 4.830	15.363, 3.841	17.397, 3.231
		Median	353.00	295.00	331.00	53.01	43.49	48.13
		Q1, Q3	312.00, 463.00	231.50, 350.50	274.00, 405.00	42.95, 68.63	33.83, 52.85	38.96, 57.76
		Min, Max	160.0, 542.0	55.0, 450.0	55.0, 542.0	24.4, 88.4	7.6, 66.6	7.6, 88.4
		Observed						
		n	13	16	29	13	16	29
		Mean	374.85	309.56	338.83	55.14	46.03	50.11
		SD, SE	102.432, 28.410	95.481, 23.870	102.335, 19.003	15.791, 4.380	15.044, 3.761	15.792, 2.932
		Median	365.00	340.00	352.00	50.37	48.29	49.25
		Q1, Q3	300.00, 453.00	264.50, 361.00	289.00, 405.00	45.52, 71.35	39.07, 55.35	43.48, 59.00
		Min, Max	170.0, 524.0	80.0, 440.0	80.0, 524.0	26.0, 81.8	11.1, 67.7	11.1, 81.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline						
		n	13	16	29	13	16	29
		Mean	-5.38	22.94	10.24	-0.80	3.53	1.59
		SD, SE	44.601, 12.370	52.407, 13.102	50.292, 9.339	6.236, 1.730	8.198, 2.050	7.580, 1.408
		Median	0.00	19.50	10.00	0.04	2.62	1.55
		Q1, Q3	-40.00, 18.00	-2.00, 44.00	-15.00, 26.00	-6.53, 2.74	-0.28, 7.00	-2.09, 4.03
		Min, Max	-64.0, 93.0	-92.0, 155.0	-92.0, 155.0	-9.5, 11.7	-14.4, 24.6	-14.4, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	0.17 (10.739)	12.52 (12.183)		-0.01 (1.520)	2.09 (1.955)	
		95% CI	(-20.87, 21.22)	(-11.35, 36.40)		(-2.99, 2.97)	(-1.74, 5.92)	
		LS Mean Difference (SE)		12.35 (15.572)			2.10 (2.324)	
		95% CI		(-18.17, 42.87)			(-2.45, 6.66)	
		p-value		0.4278			0.3660	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline						
		n	13	16	29	13	16	29
		Mean	380.23	297.63	334.66	55.93	44.14	49.43
		SD, SE	113.619, 31.512	101.391, 25.348	113.083, 20.999	17.416, 4.830	15.237, 3.809	17.029, 3.162
		Median	353.00	321.50	341.00	53.01	45.64	49.03
		Q1, Q3	312.00, 463.00	255.00, 357.00	278.00, 405.00	42.95, 68.63	36.66, 54.31	41.53, 57.76
		Min, Max	160.0, 542.0	55.0, 450.0	55.0, 542.0	24.4, 88.4	7.6, 66.6	7.6, 88.4
		Observed						
		n	13	16	29	13	16	29
		Mean	370.46	322.81	344.17	54.35	47.94	50.82
		SD, SE	108.794, 30.174	110.703, 27.676	110.542, 20.527	15.855, 4.397	16.611, 4.153	16.312, 3.029
		Median	370.00	345.50	357.00	54.66	49.93	52.75
		Q1, Q3	300.00, 437.00	295.50, 380.50	300.00, 420.00	45.66, 63.82	42.64, 56.51	44.78, 59.36
		Min, Max	156.0, 550.0	100.0, 522.0	100.0, 550.0	23.9, 82.9	13.8, 76.2	13.8, 82.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline						
		n	13	16	29	13	16	29
		Mean	-9.77	25.19	9.52	-1.58	3.80	1.39
		SD, SE	49.920, 13.845	63.743, 15.936	59.647, 11.076	6.708, 1.860	9.618, 2.404	8.732, 1.622
		Median	-23.00	28.00	13.00	-3.69	4.18	2.27
		Q1, Q3	-43.00, 8.00	10.50, 62.00	-34.00, 38.00	-6.25, 1.23	1.81, 8.71	-4.99, 5.83
		Min, Max	-62.0, 125.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-8.5, 15.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-4.21 (13.480)	16.25 (16.683)		-0.80 (1.795)	2.57 (2.511)	
		95% CI	(-30.63, 22.21)	(-16.45, 48.95)		(-4.31, 2.72)	(-2.35, 7.49)	
		LS Mean Difference (SE)		20.46 (21.206)			3.37 (2.990)	
		95% CI		(-21.11, 62.02)			(-2.49, 9.23)	
		p-value		0.3347			0.2601	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No		N1	53	51	104	53	51	104
	Baseline	n	52	50	102	52	50	102
		Mean	364.21	378.52	371.23	51.33	54.22	52.74
		SD, SE	101.633, 14.094	104.706, 14.808	102.889, 10.188	14.246, 1.976	15.197, 2.149	14.718, 1.457
		Median	370.00	359.00	366.50	52.24	53.29	52.31
		Q1, Q3	290.00, 437.00	320.00, 470.00	300.00, 446.00	40.48, 60.13	44.69, 66.00	42.49, 62.20
		Min, Max	160.0, 615.0	78.0, 643.0	78.0, 643.0	23.1, 85.7	12.1, 92.4	12.1, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Baseline						
		n	51	48	99	51	48	99
		Mean	365.88	378.96	372.22	51.55	54.25	52.86
		SD, SE	101.920, 14.272	106.428, 15.362	103.804, 10.433	14.297, 2.002	15.430, 2.227	14.843, 1.492
		Median	371.00	359.00	367.00	52.53	53.29	52.53
		Q1, Q3	291.00, 440.00	314.00, 471.00	300.00, 455.00	40.76, 60.25	44.27, 66.01	42.49, 62.54
		Min, Max	160.0, 615.0	78.0, 643.0	78.0, 643.0	23.1, 85.7	12.1, 92.4	12.1, 92.4
		Observed						
		n	51	48	99	51	48	99
		Mean	369.92	395.44	382.29	52.09	56.69	54.32
		SD, SE	99.839, 13.980	101.485, 14.648	100.942, 10.145	13.679, 1.915	14.870, 2.146	14.382, 1.445
		Median	375.00	396.50	381.00	51.48	56.86	54.01
		Q1, Q3	304.00, 440.00	323.50, 471.00	313.00, 450.00	43.13, 61.57	45.90, 67.57	44.49, 65.13
		Min, Max	175.0, 600.0	103.0, 660.0	103.0, 660.0	25.3, 84.6	15.9, 94.9	15.9, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Change from Baseline						
		n	51	48	99	51	48	99
		Mean	4.04	16.48	10.07	0.54	2.44	1.47
		SD, SE	39.260, 5.497	38.008, 5.486	38.965, 3.916	5.487, 0.768	5.212, 0.752	5.413, 0.544
		Median	-2.00	11.50	6.00	-0.20	1.75	0.89
		Q1, Q3	-15.00, 35.00	-3.00, 37.00	-9.00, 36.00	-2.07, 4.75	-0.37, 5.28	-1.25, 4.85
		Min, Max	-95.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-14.5, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-2.72 (8.030)	12.59 (7.108)		-0.60 (1.069)	1.82 (0.942)	
		95% CI	(-18.46, 13.02)	(-1.34, 26.52)		(-2.70, 1.49)	(-0.02, 3.67)	
		LS Mean Difference (SE)		15.31 (7.350)			2.42 (1.027)	
		95% CI		(0.90, 29.71)			(0.41, 4.44)	
		p-value		0.0373			0.0183	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Baseline						
		n	51	49	100	51	49	100
		Mean	363.98	379.71	371.69	51.20	54.39	52.76
		SD, SE	102.630, 14.371	105.446, 15.064	103.794, 10.379	14.360, 2.011	15.303, 2.186	14.841, 1.484
		Median	369.00	360.00	366.50	51.95	54.48	52.31
		Q1, Q3	289.00, 440.00	320.00, 470.00	300.00, 450.50	40.19, 60.25	44.69, 66.00	42.39, 62.37
		Min, Max	160.0, 615.0	78.0, 643.0	78.0, 643.0	23.1, 85.7	12.1, 92.4	12.1, 92.4
		Observed						
		n	51	49	100	51	49	100
		Mean	369.18	400.59	384.57	51.93	57.56	54.69
		SD, SE	103.085, 14.435	101.666, 14.524	103.089, 10.309	14.041, 1.966	15.027, 2.147	14.733, 1.473
		Median	367.00	400.00	389.00	50.91	58.04	55.02
		Q1, Q3	305.00, 434.00	345.00, 478.00	319.50, 461.00	43.12, 60.74	46.85, 68.51	45.63, 64.82
		Min, Max	158.0, 617.0	125.0, 619.0	125.0, 619.0	23.9, 85.2	19.4, 89.1	19.4, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Change from Baseline						
		n	51	49	100	51	49	100
		Mean	5.20	20.88	12.88	0.73	3.17	1.92
		SD, SE	40.747, 5.706	43.879, 6.268	42.827, 4.283	5.646, 0.791	6.290, 0.899	6.064, 0.606
		Median	8.00	16.00	11.50	1.22	2.33	1.51
		Q1, Q3	-19.00, 34.00	-5.00, 47.00	-12.50, 40.00	-2.65, 4.48	-0.59, 7.13	-1.58, 5.52
		Min, Max	-109.0, 99.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 12.4	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-2.47 (8.047)	16.50 (7.235)		-0.55 (1.072)	2.48 (1.006)	
		95% CI	(-18.24, 13.30)	(2.33, 30.68)		(-2.66, 1.55)	(0.51, 4.45)	
		LS Mean Difference (SE)		18.98 (8.230)			3.03 (1.168)	
		95% CI		(2.85, 35.11)			(0.74, 5.32)	
		p-value		0.0211			0.0094	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes		N1	38	32	70	38	32	70
	Baseline	n	38	32	70	38	32	70
		Mean	338.95	362.66	349.79	48.07	51.89	49.82
		SD, SE	90.771, 14.725	104.120, 18.406	97.110, 11.607	13.122, 2.129	15.530, 2.745	14.295, 1.709
		Median	330.50	347.00	335.00	46.56	49.05	46.95
		Q1, Q3	279.00, 396.00	302.50, 458.50	289.00, 431.00	40.01, 59.75	42.34, 63.18	40.76, 61.34
		Min, Max	160.0, 517.0	78.0, 541.0	78.0, 541.0	23.1, 76.5	12.1, 82.4	12.1, 82.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Baseline						
		n	37	30	67	37	30	67
		Mean	340.57	362.30	350.30	48.29	51.78	49.85
		SD, SE	91.465, 15.037	106.900, 19.517	98.503, 12.034	13.233, 2.175	15.917, 2.906	14.488, 1.770
		Median	335.00	347.00	335.00	46.56	49.05	46.99
		Q1, Q3	289.00, 396.00	297.00, 460.00	289.00, 438.00	40.19, 59.75	42.19, 63.81	40.76, 61.34
		Min, Max	160.0, 517.0	78.0, 541.0	78.0, 541.0	23.1, 76.5	12.1, 82.4	12.1, 82.4
		Observed						
		n	37	30	67	37	30	67
		Mean	351.14	386.17	366.82	49.76	55.18	52.19
		SD, SE	87.489, 14.383	105.705, 19.299	96.916, 11.840	12.252, 2.014	15.467, 2.824	13.942, 1.703
		Median	348.00	383.50	365.00	49.09	55.11	51.01
		Q1, Q3	294.00, 405.00	328.00, 480.00	304.00, 450.00	43.10, 60.96	44.91, 67.38	43.49, 62.25
		Min, Max	175.0, 490.0	103.0, 535.0	103.0, 535.0	25.3, 71.4	15.9, 80.1	15.9, 80.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline						
		n	37	30	67	37	30	67
		Mean	10.57	23.87	16.52	1.47	3.40	2.33
		SD, SE	39.411, 6.479	30.741, 5.613	36.151, 4.416	5.277, 0.868	4.249, 0.776	4.905, 0.599
		Median	1.00	21.50	17.00	0.23	3.02	2.40
		Q1, Q3	-10.00, 35.00	-3.00, 43.00	-7.00, 36.00	-1.35, 4.75	-0.36, 5.97	-0.91, 5.75
		Min, Max	-64.0, 132.0	-19.0, 93.0	-64.0, 132.0	-8.7, 16.4	-2.8, 12.8	-8.7, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	2.47 (10.110)	18.85 (7.549)		0.16 (1.266)	2.63 (0.993)	
		95% CI	(-17.34, 22.29)	(4.05, 33.64)		(-2.32, 2.64)	(0.69, 4.58)	
		LS Mean Difference (SE)		16.38 (8.949)			2.47 (1.162)	
		95% CI		(-1.16, 33.92)			(0.19, 4.75)	
		p-value		0.0672			0.0335	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Baseline						
		n	38	30	68	38	30	68
		Mean	338.95	368.97	352.19	48.07	52.86	50.18
		SD, SE	90.771, 14.725	103.648, 18.923	97.085, 11.773	13.122, 2.129	15.412, 2.814	14.270, 1.730
		Median	330.50	349.50	335.50	46.56	50.64	47.56
		Q1, Q3	279.00, 396.00	308.00, 460.00	289.00, 434.50	40.01, 59.75	42.49, 63.81	40.93, 61.36
		Min, Max	160.0, 517.0	78.0, 541.0	78.0, 541.0	23.1, 76.5	12.1, 82.4	12.1, 82.4
		Observed						
		n	38	30	68	38	30	68
		Mean	345.21	393.80	366.65	48.90	56.44	52.22
		SD, SE	92.196, 14.956	109.448, 19.982	102.322, 12.408	12.619, 2.047	15.922, 2.907	14.557, 1.765
		Median	343.50	391.00	364.50	49.07	57.84	51.83
		Q1, Q3	286.00, 420.00	320.00, 478.00	303.50, 440.00	40.36, 58.96	46.47, 65.54	43.22, 62.03
		Min, Max	158.0, 533.0	125.0, 587.0	125.0, 587.0	23.9, 72.1	19.4, 86.8	19.4, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline						
		n	38	30	68	38	30	68
		Mean	6.26	24.83	14.46	0.82	3.58	2.04
		SD, SE	42.424, 6.882	57.066, 10.419	49.898, 6.051	5.715, 0.927	8.297, 1.515	7.052, 0.855
		Median	5.50	23.00	12.00	0.85	3.38	1.78
		Q1, Q3	-28.00, 31.00	-3.00, 66.00	-17.00, 39.00	-3.85, 4.36	-0.29, 10.00	-2.35, 5.59
		Min, Max	-68.0, 125.0	-147.0, 140.0	-147.0, 140.0	-9.4, 15.7	-22.0, 20.6	-22.0, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-1.53 (9.947)	18.54 (11.789)		-0.45 (1.259)	2.67 (1.667)	
		95% CI	(-21.03, 17.96)	(-4.57, 41.65)		(-2.92, 2.01)	(-0.59, 5.94)	
		LS Mean Difference (SE)		20.07 (12.989)			3.13 (1.785)	
		95% CI		(-5.38, 45.53)			(-0.37, 6.62)	
		p-value		0.1222			0.0797	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No		N1	28	36	64	28	36	64
	Baseline	n	27	35	62	27	35	62
		Mean	407.48	351.40	375.82	58.12	51.02	54.11
		SD, SE	108.374, 20.857	115.384, 19.503	114.946, 14.598	15.500, 2.983	16.312, 2.757	16.227, 2.061
		Median	405.00	351.00	375.00	57.65	52.10	54.60
		Q1, Q3	364.00, 486.00	278.00, 417.00	307.00, 450.00	51.90, 69.56	42.80, 63.76	44.94, 65.52
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	24.4, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Baseline						
		n	27	34	61	27	34	61
		Mean	407.48	350.21	375.56	58.12	50.89	54.09
		SD, SE	108.374, 20.857	116.899, 20.048	115.881, 14.837	15.500, 2.983	16.540, 2.837	16.361, 2.095
		Median	405.00	346.50	374.00	57.65	52.05	54.48
		Q1, Q3	364.00, 486.00	278.00, 417.00	307.00, 450.00	51.90, 69.56	42.80, 63.76	44.94, 65.52
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	24.4, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	27	34	61	27	34	61
		Mean	398.04	363.21	378.62	56.75	53.00	54.66
		SD, SE	110.011, 21.172	106.866, 18.327	108.765, 13.926	15.537, 2.990	15.704, 2.693	15.613, 1.999
		Median	392.00	366.50	377.00	53.75	53.49	53.75
		Q1, Q3	320.00, 474.00	310.00, 417.00	318.00, 440.00	46.46, 71.35	45.33, 64.13	45.37, 65.48
		Min, Max	170.0, 600.0	80.0, 660.0	80.0, 660.0	26.0, 84.6	11.1, 94.9	11.1, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Change from Baseline						
		n	27	34	61	27	34	61
		Mean	-9.44	13.00	3.07	-1.37	2.11	0.57
		SD, SE	39.070, 7.519	49.331, 8.460	46.111, 5.904	5.758, 1.108	7.280, 1.249	6.824, 0.874
		Median	-8.00	9.00	4.00	-0.96	1.34	0.63
		Q1, Q3	-35.00, 10.00	-4.00, 37.00	-15.00, 25.00	-4.74, 1.55	-0.51, 5.71	-1.90, 3.46
		Min, Max	-95.0, 84.0	-136.0, 155.0	-136.0, 155.0	-14.5, 11.9	-16.8, 24.6	-16.8, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-10.03 (10.854)	3.21 (11.463)		-1.68 (1.580)	0.59 (1.644)	
		95% CI	(-31.31, 11.24)	(-19.25, 25.68)		(-4.78, 1.41)	(-2.64, 3.81)	
		LS Mean Difference (SE)		13.25 (10.881)			2.27 (1.564)	
		95% CI		(-8.08, 34.57)			(-0.79, 5.33)	
		p-value		0.2234			0.1466	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Baseline						
		n	26	35	61	26	35	61
		Mean	408.69	351.40	375.82	58.14	51.02	54.05
		SD, SE	110.334, 21.638	115.384, 19.503	115.900, 14.839	15.807, 3.100	16.312, 2.757	16.355, 2.094
		Median	408.50	351.00	374.00	57.49	52.10	54.48
		Q1, Q3	364.00, 486.00	278.00, 417.00	307.00, 450.00	51.90, 69.56	42.80, 63.76	44.94, 65.52
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	24.4, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	26	35	61	26	35	61
		Mean	404.85	370.86	385.34	57.58	54.12	55.59
		SD, SE	110.267, 21.625	108.062, 18.266	109.410, 14.009	15.335, 3.007	15.954, 2.697	15.659, 2.005
		Median	402.50	361.00	382.00	57.18	55.92	55.98
		Q1, Q3	337.00, 497.00	314.00, 448.00	321.00, 452.00	49.35, 70.04	46.23, 66.46	47.03, 66.46
		Min, Max	156.0, 617.0	100.0, 619.0	100.0, 619.0	23.9, 85.2	13.8, 89.1	13.8, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Change from Baseline						
		n	26	35	61	26	35	61
		Mean	-3.85	19.46	9.52	-0.56	3.10	1.54
		SD, SE	43.391, 8.510	41.545, 7.022	43.561, 5.577	6.167, 1.209	6.162, 1.042	6.379, 0.817
		Median	-3.50	16.00	11.00	-0.34	2.64	1.49
		Q1, Q3	-24.00, 28.00	-5.00, 45.00	-16.00, 40.00	-3.69, 4.43	-0.59, 6.64	-2.20, 5.57
		Min, Max	-109.0, 61.0	-82.0, 138.0	-109.0, 138.0	-15.1, 8.5	-10.0, 21.9	-15.1, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-6.14 (10.813)	10.69 (9.636)		-1.15 (1.562)	1.72 (1.379)	
		95% CI	(-27.33, 15.05)	(-8.20, 29.58)		(-4.21, 1.91)	(-0.98, 4.43)	
		LS Mean Difference (SE)		16.83 (10.131)			2.87 (1.444)	
		95% CI		(-3.03, 36.69)			(0.04, 5.70)	
		p-value		0.0967			0.0467	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
6MWT score at BL = High		N1	29	37	66	29	37	66
	Baseline	n	29	37	66	29	37	66
		Mean	275.41	280.62	278.33	39.14	40.85	40.10
		SD, SE	55.075, 10.227	73.541, 12.090	65.641, 8.080	7.878, 1.463	11.117, 1.828	9.794, 1.206
		Median	289.00	307.00	293.50	40.19	43.16	41.80
		Q1, Q3	246.00, 312.00	247.00, 334.00	246.00, 333.00	34.72, 44.94	36.52, 48.13	34.97, 46.61
		Min, Max	160.0, 353.0	55.0, 354.0	55.0, 354.0	23.1, 53.0	7.6, 54.7	7.6, 54.7

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
6MWT score at BL = High	Week 12	Baseline						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	275.29	279.53	277.67	39.10	40.72	40.01
		SD, SE	56.081, 10.598	74.278, 12.380	66.464, 8.308	8.021, 1.516	11.245, 1.874	9.923, 1.240
		Median	289.00	303.50	293.50	40.48	42.98	41.80
		Q1, Q3	243.00, 313.50	244.00, 334.00	243.50, 333.50	34.23, 45.13	35.75, 49.05	34.84, 46.75
		Min, Max	160.0, 353.0	55.0, 354.0	55.0, 354.0	23.1, 53.0	7.6, 54.7	7.6, 54.7
		Observed						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	293.50	308.11	301.72	41.60	45.00	43.51
		SD, SE	70.460, 13.316	80.386, 13.398	75.967, 9.496	9.069, 1.714	12.441, 2.074	11.141, 1.393
		Median	297.00	320.50	311.00	43.22	45.53	44.70
		Q1, Q3	250.50, 327.00	266.00, 361.00	254.00, 352.50	37.25, 46.83	38.69, 54.32	37.91, 51.44
		Min, Max	170.0, 467.0	80.0, 425.0	80.0, 467.0	25.3, 58.0	11.1, 66.0	11.1, 66.0

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
6MWT score at BL = High	Week 12	Change from Baseline						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	18.21	28.58	24.05	2.49	4.27	3.50
		SD, SE	39.108, 7.391	40.456, 6.743	39.895, 4.987	5.214, 0.985	6.213, 1.035	5.821, 0.728
		Median	14.00	21.50	17.00	2.01	3.02	2.46
		Q1, Q3	-9.50, 41.00	7.00, 46.00	0.00, 44.50	-1.29, 6.07	1.03, 7.20	0.05, 6.58
		Min, Max	-63.0, 132.0	-92.0, 155.0	-92.0, 155.0	-9.5, 16.4	-14.4, 24.6	-14.4, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	18.70 (15.515)	30.62 (13.272)		2.25 (1.991)	4.38 (1.790)	
		95% CI	(-11.71, 49.11)	(4.60, 56.63)		(-1.65, 6.15)	(0.87, 7.88)	
		LS Mean Difference (SE)		11.91 (10.545)			2.13 (1.514)	
		95% CI		(-8.75, 32.58)			(-0.84, 5.09)	
		p-value		0.2585			0.1603	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
6MWT score at BL = High	Week 24	Baseline						
		n	29	35	64	29	35	64
		Mean	275.41	281.34	278.66	39.14	41.06	40.19
		SD, SE	55.075, 10.227	74.548, 12.601	66.001, 8.250	7.878, 1.463	11.227, 1.898	9.826, 1.228
		Median	289.00	307.00	293.50	40.19	43.16	41.80
		Q1, Q3	246.00, 312.00	247.00, 334.00	246.50, 333.50	34.72, 44.94	36.52, 49.97	35.10, 46.75
		Min, Max	160.0, 353.0	55.0, 354.0	55.0, 354.0	23.1, 53.0	7.6, 54.7	7.6, 54.7
		Observed						
		n	29	35	64	29	35	64
		Mean	289.31	310.43	300.86	41.00	45.44	43.43
		SD, SE	73.955, 13.733	83.867, 14.176	79.618, 9.952	9.485, 1.761	12.835, 2.169	11.569, 1.446
		Median	300.00	321.00	315.50	42.46	46.85	45.70
		Q1, Q3	244.00, 337.00	268.00, 361.00	253.00, 358.50	35.28, 48.03	39.13, 55.30	36.17, 51.53
		Min, Max	156.0, 437.0	100.0, 436.0	100.0, 437.0	23.9, 54.9	13.8, 69.9	13.8, 69.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
6MWT score at BL = High	Week 24	Change from Baseline						
		n	29	35	64	29	35	64
		Mean	13.90	29.09	22.20	1.87	4.38	3.24
		SD, SE	37.247, 6.917	48.134, 8.136	43.875, 5.484	4.930, 0.915	7.257, 1.227	6.389, 0.799
		Median	8.00	28.00	16.00	1.33	3.97	2.43
		Q1, Q3	-6.00, 28.00	7.00, 55.00	-1.00, 45.50	-0.86, 4.43	1.12, 8.75	-0.07, 6.68
		Min, Max	-49.0, 125.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-7.3, 15.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	15.21 (14.605)	30.35 (14.474)		1.74 (1.873)	4.38 (1.972)	
		95% CI	(-13.41, 43.84)	(1.99, 58.72)		(-1.93, 5.41)	(0.52, 8.25)	
		LS Mean Difference (SE)		15.14 (11.265)			2.65 (1.604)	
		95% CI		(-6.94, 37.22)			(-0.50, 5.79)	
		p-value		0.1789			0.0990	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
6MWT score at BL = Low		N1	36	30	66	36	30	66
	Baseline	n	36	30	66	36	30	66
		Mean	441.53	450.70	445.70	62.81	64.48	63.57
		SD, SE	66.813, 11.135	63.494, 11.592	64.989, 8.000	9.960, 1.660	9.892, 1.806	9.888, 1.217
		Median	432.50	453.50	439.00	60.13	64.67	62.15
		Q1, Q3	379.50, 479.00	411.00, 483.00	392.00, 483.00	56.36, 69.10	60.37, 68.65	57.65, 68.65
		Min, Max	364.0, 615.0	358.0, 643.0	358.0, 643.0	46.6, 88.4	44.7, 92.4	44.7, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
6MWT score at BL = Low	Week 12	Baseline						
		n	36	28	64	36	28	64
		Mean	441.53	454.04	447.00	62.81	64.92	63.73
		SD, SE	66.813, 11.135	64.392, 12.169	65.545, 8.193	9.960, 1.660	10.074, 1.904	9.986, 1.248
		Median	432.50	458.50	442.00	60.13	65.76	62.37
		Q1, Q3	379.50, 479.00	412.50, 484.50	390.00, 484.50	56.36, 69.10	60.75, 68.83	57.71, 68.83
		Min, Max	364.0, 615.0	358.0, 643.0	358.0, 643.0	46.6, 88.4	44.7, 92.4	44.7, 92.4
		Observed						
		n	36	28	64	36	28	64
		Mean	431.14	458.64	443.17	61.35	65.63	63.22
		SD, SE	74.092, 12.349	68.380, 12.923	72.407, 9.051	10.795, 1.799	10.590, 2.001	10.834, 1.354
		Median	438.50	442.50	440.00	61.27	67.08	63.68
		Q1, Q3	381.50, 471.50	413.00, 499.50	389.00, 491.00	51.29, 69.03	58.83, 70.16	55.04, 69.51
		Min, Max	281.0, 600.0	356.0, 660.0	281.0, 660.0	43.1, 84.6	46.1, 94.9	43.1, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
6MWT score at BL = Low	Week 12	Change from Baseline						
		n	36	28	64	36	28	64
		Mean	-10.39	4.61	-3.83	-1.46	0.71	-0.51
		SD, SE	36.908, 6.151	40.026, 7.564	38.725, 4.841	5.373, 0.895	5.265, 0.995	5.394, 0.674
		Median	-6.50	4.50	-3.00	-0.90	0.72	-0.37
		Q1, Q3	-37.50, 8.50	-9.50, 25.00	-25.00, 20.00	-5.54, 1.17	-1.34, 3.57	-3.50, 2.93
		Min, Max	-95.0, 84.0	-136.0, 84.0	-136.0, 84.0	-14.5, 11.9	-16.8, 10.5	-16.8, 11.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-15.74 (8.292)	2.05 (9.986)		-2.75 (1.168)	-0.03 (1.272)	
		95% CI	(-31.99, 0.51)	(-17.52, 21.63)		(-5.04, -0.46)	(-2.52, 2.46)	
		LS Mean Difference (SE)		17.80 (9.658)			2.72 (1.376)	
		95% CI		(-1.13, 36.72)			(0.02, 5.41)	
		p-value		0.0654			0.0482	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
6MWT score at BL = Low	Week 24	Baseline						
		n	35	30	65	35	30	65
		Mean	443.40	450.70	446.77	62.96	64.48	63.66
		SD, SE	66.823, 11.295	63.494, 11.592	64.903, 8.050	10.065, 1.701	9.892, 1.806	9.937, 1.233
		Median	434.00	453.50	440.00	60.25	64.67	62.20
		Q1, Q3	380.00, 486.00	411.00, 483.00	394.00, 483.00	56.21, 69.56	60.37, 68.65	57.76, 68.65
		Min, Max	364.0, 615.0	358.0, 643.0	358.0, 643.0	46.6, 88.4	44.7, 92.4	44.7, 92.4
		Observed						
		n	35	30	65	35	30	65
		Mean	435.83	464.30	448.97	61.89	66.57	64.05
		SD, SE	72.714, 12.291	67.290, 12.286	71.171, 8.828	10.145, 1.715	10.627, 1.940	10.554, 1.309
		Median	420.00	464.50	448.00	60.74	66.03	63.41
		Q1, Q3	390.00, 480.00	405.00, 506.00	400.00, 497.00	54.67, 70.04	58.92, 70.68	56.42, 70.47
		Min, Max	310.0, 617.0	356.0, 619.0	310.0, 619.0	45.5, 85.2	44.8, 89.1	44.8, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=68)**	**Total (N=134)**
6MWT score at BL = Low	Week 24	Change from Baseline						
		n	35	30	65	35	30	65
		Mean	-7.57	13.60	2.20	-1.07	2.09	0.39
		SD, SE	45.077, 7.619	49.460, 9.030	47.970, 5.950	6.351, 1.074	6.987, 1.276	6.787, 0.842
		Median	-4.00	5.00	-3.00	-0.41	0.95	-0.28
		Q1, Q3	-43.00, 31.00	-18.00, 31.00	-32.00, 31.00	-6.25, 4.36	-2.65, 4.47	-4.63, 4.40
		Min, Max	-109.0, 87.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 11.9	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-14.12 (8.757)	10.75 (10.349)		-2.54 (1.221)	1.29 (1.395)	
		95% CI	(-31.28, 3.04)	(-9.53, 31.04)		(-4.94, -0.15)	(-1.44, 4.02)	
		LS Mean Difference (SE)		24.87 (11.788)			3.83 (1.686)	
		95% CI		(1.77, 47.98)			(0.53, 7.14)	
		p-value		0.0348			0.0231	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADXRAY.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.1

Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Worst Pain at BL <= 6		N1	27	17	44	27	17	44
	Baseline	n	27	16	43	27	16	43
		Mean	417.26	383.63	404.74	59.75	55.30	58.09
		SD, SE	100.269, 19.297	112.350, 28.087	104.893, 15.996	13.242, 2.548	17.584, 4.396	14.957, 2.281
		Median	412.00	356.00	396.00	59.75	54.72	58.23
		Q1, Q3	366.00, 486.00	314.00, 455.50	334.00, 473.00	52.53, 69.56	42.13, 65.85	46.99, 68.63
		Min, Max	237.0, 615.0	203.0, 643.0	203.0, 643.0	33.5, 85.7	25.9, 92.4	25.9, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline						
		n	27	16	43	27	16	43
		Mean	417.26	383.63	404.74	59.75	55.30	58.09
		SD, SE	100.269, 19.297	112.350, 28.087	104.893, 15.996	13.242, 2.548	17.584, 4.396	14.957, 2.281
		Median	412.00	356.00	396.00	59.75	54.72	58.23
		Q1, Q3	366.00, 486.00	314.00, 455.50	334.00, 473.00	52.53, 69.56	42.13, 65.85	46.99, 68.63
		Min, Max	237.0, 615.0	203.0, 643.0	203.0, 643.0	33.5, 85.7	25.9, 92.4	25.9, 92.4
		Observed						
		n	27	16	43	27	16	43
		Mean	406.41	416.44	410.14	58.38	59.97	58.97
		SD, SE	90.967, 17.507	101.140, 25.285	93.808, 14.306	12.463, 2.398	15.861, 3.965	13.660, 2.083
		Median	412.00	395.00	403.00	57.88	58.03	57.88
		Q1, Q3	348.00, 457.00	369.50, 481.00	360.00, 462.00	48.53, 68.96	52.94, 67.92	50.88, 68.07
		Min, Max	227.0, 573.0	240.0, 660.0	227.0, 660.0	32.1, 79.1	30.6, 94.9	30.6, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline						
		n	27	16	43	27	16	43
		Mean	-10.85	32.81	5.40	-1.37	4.67	0.88
		SD, SE	26.900, 5.177	33.044, 8.261	35.972, 5.486	3.948, 0.760	4.754, 1.188	5.144, 0.784
		Median	-6.00	25.00	0.00	-0.87	3.80	0.05
		Q1, Q3	-29.00, 4.00	12.50, 56.00	-16.00, 26.00	-4.32, 0.63	1.73, 8.45	-2.35, 3.99
		Min, Max	-64.0, 37.0	-16.0, 93.0	-64.0, 93.0	-8.7, 6.3	-2.4, 12.8	-8.7, 12.8
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-25.58 (6.204)	12.53 (7.993)		-3.79 (0.897)	1.55 (1.095)	
		95% CI	(-37.74, -13.42)	(-3.14, 28.20)		(-5.55, -2.03)	(-0.60, 3.69)	
		LS Mean Difference (SE)		38.11 (7.668)			5.34 (1.128)	
		95% CI		(23.08, 53.14)			(3.13, 7.55)	
		p-value		<.0001			<.0001	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline						
		n	27	16	43	27	16	43
		Mean	417.26	383.63	404.74	59.75	55.30	58.09
		SD, SE	100.269, 19.297	112.350, 28.087	104.893, 15.996	13.242, 2.548	17.584, 4.396	14.957, 2.281
		Median	412.00	356.00	396.00	59.75	54.72	58.23
		Q1, Q3	366.00, 486.00	314.00, 455.50	334.00, 473.00	52.53, 69.56	42.13, 65.85	46.99, 68.63
		Min, Max	237.0, 615.0	203.0, 643.0	203.0, 643.0	33.5, 85.7	25.9, 92.4	25.9, 92.4
		Observed						
		n	27	16	43	27	16	43
		Mean	400.44	415.31	405.98	57.43	59.96	58.37
		SD, SE	97.746, 18.811	100.213, 25.053	97.745, 14.906	12.734, 2.451	16.167, 4.042	13.974, 2.131
		Median	400.00	394.00	400.00	58.70	59.41	59.36
		Q1, Q3	335.00, 465.00	375.50, 450.00	365.00, 452.00	49.70, 63.96	53.11, 65.61	49.70, 63.96
		Min, Max	221.0, 617.0	231.0, 619.0	221.0, 619.0	31.3, 85.2	29.5, 89.1	29.5, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline						
		n	27	16	43	27	16	43
		Mean	-16.81	31.69	1.23	-2.32	4.66	0.27
		SD, SE	36.422, 7.009	49.976, 12.494	47.706, 7.275	5.122, 0.986	7.183, 1.796	6.806, 1.038
		Median	-18.00	28.00	-3.00	-2.59	4.01	-0.28
		Q1, Q3	-39.00, 9.00	-4.50, 74.00	-28.00, 28.00	-5.66, 1.33	-0.57, 10.39	-3.85, 3.83
		Min, Max	-109.0, 48.0	-38.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 6.8	-5.2, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-31.54 (7.638)	11.40 (11.095)		-4.74 (1.091)	1.53 (1.588)	
		95% CI	(-46.51, -16.57)	(-10.34, 33.15)		(-6.88, -2.60)	(-1.58, 4.64)	
		LS Mean Difference (SE)		42.95 (12.539)			6.27 (1.817)	
		95% CI		(18.37, 67.52)			(2.71, 9.83)	
		p-value		0.0006			0.0006	
		HedgesG (95% CI)		1.110 (0.448; 1.771)			1.123 (0.460; 1.785)	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Worst Pain at BL > 6		N1	39	51	90	39	51	90
	Baseline	n	38	50	88	38	50	88
		Mean	332.00	346.12	340.02	46.92	49.85	48.58
		SD, SE	91.271, 14.806	108.198, 15.302	100.925, 10.759	13.806, 2.240	15.144, 2.142	14.573, 1.553
		Median	330.50	344.50	335.50	46.56	50.29	47.51
		Q1, Q3	279.00, 376.00	283.00, 423.00	281.00, 415.00	38.96, 56.21	42.80, 61.39	39.98, 59.83
		Min, Max	160.0, 534.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 88.4	7.6, 80.4	7.6, 88.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Worst Pain at BL > Week 12 6	Baseline							
		n	37	47	84	37	47	84
		Mean	333.43	344.21	339.46	47.10	49.58	48.49
		SD, SE	92.096, 15.141	110.905, 16.177	102.590, 11.193	13.947, 2.293	15.501, 2.261	14.801, 1.615
		Median	335.00	342.00	335.50	46.56	49.98	47.51
		Q1, Q3	289.00, 376.00	278.00, 437.00	280.50, 416.50	38.96, 56.21	42.49, 62.54	39.45, 59.83
		Min, Max	160.0, 534.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 88.4	7.6, 80.4	7.6, 88.4
		Observed						
		n	37	47	84	37	47	84
		Mean	345.03	357.00	351.73	48.57	51.58	50.26
		SD, SE	98.685, 16.224	104.210, 15.201	101.382, 11.062	13.850, 2.277	14.856, 2.167	14.415, 1.573
		Median	328.00	356.00	345.00	48.13	51.74	49.91
		Q1, Q3	291.00, 403.00	307.00, 426.00	304.00, 421.50	41.29, 54.01	44.91, 63.43	43.24, 58.96
		Min, Max	170.0, 600.0	80.0, 542.0	80.0, 600.0	25.3, 84.6	11.1, 80.0	11.1, 84.6

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline						
		n	37	47	84	37	47	84
		Mean	11.59	12.79	12.26	1.47	2.00	1.77
		SD, SE	45.698, 7.513	43.796, 6.388	44.375, 4.842	6.366, 1.047	6.377, 0.930	6.339, 0.692
		Median	11.00	8.00	10.00	1.69	1.24	1.47
		Q1, Q3	-10.00, 40.00	-4.00, 33.00	-8.00, 38.50	-1.39, 5.89	-0.50, 4.51	-1.08, 5.78
		Min, Max	-95.0, 132.0	-136.0, 155.0	-136.0, 155.0	-14.5, 16.4	-16.8, 24.6	-16.8, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	3.93 (14.371)	7.15 (11.543)		0.10 (1.877)	1.07 (1.505)	
		95% CI	(-24.24, 32.10)	(-15.48, 29.77)		(-3.58, 3.78)	(-1.88, 4.02)	
		LS Mean Difference (SE)		3.22 (9.820)			0.97 (1.389)	
		95% CI		(-16.03, 22.47)			(-1.75, 3.69)	
		p-value		0.7432			0.4841	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Worst Pain at BL > Week 24 6	Baseline							
		n	37	48	85	37	48	85
		Mean	330.81	349.38	341.29	46.63	50.37	48.74
		SD, SE	92.232, 15.163	108.717, 15.692	101.709, 11.032	13.878, 2.282	15.141, 2.185	14.639, 1.588
		Median	326.00	347.00	336.00	46.55	50.95	48.13
		Q1, Q3	279.00, 374.00	291.50, 430.00	283.00, 416.00	38.96, 53.01	42.98, 61.96	40.01, 60.25
		Min, Max	160.0, 534.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 88.4	7.6, 80.4	7.6, 88.4
		Observed						
		n	37	48	85	37	48	85
		Mean	346.81	369.90	359.85	48.77	53.52	51.46
		SD, SE	102.749, 16.892	110.835, 15.998	107.381, 11.647	14.482, 2.381	15.751, 2.274	15.308, 1.660
		Median	340.00	360.00	357.00	48.84	53.55	50.32
		Q1, Q3	300.00, 411.00	315.50, 464.50	302.00, 437.00	42.46, 54.86	45.14, 66.03	44.29, 61.67
		Min, Max	156.0, 575.0	100.0, 587.0	100.0, 587.0	23.9, 82.9	13.8, 86.8	13.8, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Worst Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Worst Pain at BL > Week 24 6		Change from Baseline						
		n	37	48	85	37	48	85
		Mean	16.00	20.52	18.55	2.15	3.15	2.71
		SD, SE	42.145, 6.929	47.664, 6.880	45.138, 4.896	5.761, 0.947	7.022, 1.013	6.485, 0.703
		Median	14.00	19.00	17.00	2.08	2.73	2.64
		Q1, Q3	-6.00, 40.00	-3.50, 47.00	-5.00, 45.00	-0.86, 5.73	-0.36, 6.98	-0.59, 6.32
		Min, Max	-64.0, 125.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-10.1, 15.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	7.00 (13.671)	14.91 (11.578)		0.57 (1.781)	2.23 (1.546)	
		95% CI	(-19.80, 33.79)	(-7.79, 37.60)		(-2.92, 4.06)	(-0.80, 5.26)	
		LS Mean Difference (SE)		7.91 (10.113)			1.66 (1.437)	
		95% CI		(-11.91, 27.73)			(-1.16, 4.47)	
		p-value		0.4343			0.2490	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Average Pain at BL <= 6		N1	49	48	97	49	48	97
	Baseline	n	49	46	95	49	46	95
		Mean	385.86	366.43	376.45	54.78	52.97	53.90
		SD, SE	106.379, 15.197	100.325, 14.792	103.403, 10.609	15.403, 2.200	14.858, 2.191	15.088, 1.548
		Median	382.00	349.50	374.00	56.50	50.95	54.48
		Q1, Q3	291.00, 455.00	300.00, 423.00	296.00, 446.00	41.53, 65.35	42.80, 63.76	42.19, 63.81
		Min, Max	164.0, 615.0	146.0, 643.0	146.0, 643.0	24.7, 88.4	22.3, 92.4	22.3, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline						
		n	48	44	92	48	44	92
		Mean	388.08	364.73	376.91	55.09	52.73	53.96
		SD, SE	106.345, 15.350	102.264, 15.417	104.500, 10.895	15.413, 2.225	15.139, 2.282	15.245, 1.589
		Median	388.00	341.00	372.50	56.65	50.29	53.74
		Q1, Q3	293.50, 459.00	298.50, 430.00	296.50, 450.50	41.53, 66.10	42.65, 63.79	42.34, 64.58
		Min, Max	164.0, 615.0	146.0, 643.0	146.0, 643.0	24.7, 88.4	22.3, 92.4	22.3, 92.4
		Observed						
		n	48	44	92	48	44	92
		Mean	390.85	381.55	386.40	55.46	55.25	55.36
		SD, SE	102.972, 14.863	97.757, 14.737	100.069, 10.433	14.632, 2.112	14.715, 2.218	14.591, 1.521
		Median	403.00	372.50	384.50	55.99	54.84	54.93
		Q1, Q3	316.50, 465.00	320.50, 424.00	319.00, 455.00	44.51, 65.58	45.14, 67.53	45.14, 65.97
		Min, Max	175.0, 600.0	160.0, 660.0	160.0, 660.0	25.3, 84.6	24.5, 94.9	24.5, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline						
		n	48	44	92	48	44	92
		Mean	2.77	16.82	9.49	0.37	2.52	1.40
		SD, SE	40.266, 5.812	36.430, 5.492	38.914, 4.057	5.556, 0.802	4.986, 0.752	5.372, 0.560
		Median	-1.50	13.00	6.00	-0.15	2.01	0.97
		Q1, Q3	-25.00, 29.00	0.50, 37.00	-8.00, 34.00	-3.50, 4.02	0.10, 5.23	-1.10, 4.63
		Min, Max	-64.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-9.5, 16.4	-16.8, 12.8	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-3.21 (7.948)	9.12 (7.430)		-0.60 (1.031)	1.40 (0.974)	
		95% CI	(-18.78, 12.37)	(-5.44, 23.68)		(-2.62, 1.42)	(-0.51, 3.31)	
		LS Mean Difference (SE)		12.33 (7.613)			1.99 (1.029)	
		95% CI		(-2.59, 27.25)			(-0.02, 4.01)	
		p-value		0.1054			0.0526	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline						
		n	49	46	95	49	46	95
		Mean	385.86	366.43	376.45	54.78	52.97	53.90
		SD, SE	106.379, 15.197	100.325, 14.792	103.403, 10.609	15.403, 2.200	14.858, 2.191	15.088, 1.548
		Median	382.00	349.50	374.00	56.50	50.95	54.48
		Q1, Q3	291.00, 455.00	300.00, 423.00	296.00, 446.00	41.53, 65.35	42.80, 63.76	42.19, 63.81
		Min, Max	164.0, 615.0	146.0, 643.0	146.0, 643.0	24.7, 88.4	22.3, 92.4	22.3, 92.4
		Observed						
		n	49	46	95	49	46	95
		Mean	384.29	385.87	385.05	54.49	55.94	55.19
		SD, SE	108.251, 15.464	100.519, 14.821	104.027, 10.673	15.012, 2.145	15.234, 2.246	15.057, 1.545
		Median	400.00	378.50	390.00	54.74	56.03	55.98
		Q1, Q3	300.00, 465.00	321.00, 452.00	317.00, 452.00	43.12, 63.82	46.85, 65.60	45.51, 64.68
		Min, Max	158.0, 617.0	109.0, 619.0	109.0, 619.0	23.9, 85.2	16.7, 89.1	16.7, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline						
		n	49	46	95	49	46	95
		Mean	-1.57	19.43	8.60	-0.29	2.96	1.29
		SD, SE	45.143, 6.449	43.095, 6.354	45.178, 4.635	6.206, 0.887	6.174, 0.910	6.371, 0.654
		Median	-1.00	15.50	8.00	-0.08	2.30	1.22
		Q1, Q3	-32.00, 24.00	-13.00, 40.00	-21.00, 31.00	-4.47, 3.83	-1.71, 6.64	-2.73, 4.43
		Min, Max	-109.0, 125.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 15.7	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-7.40 (8.262)	11.95 (7.776)		-1.24 (1.083)	1.86 (1.079)	
		95% CI	(-23.59, 8.79)	(-3.29, 27.19)		(-3.36, 0.88)	(-0.25, 3.98)	
		LS Mean Difference (SE)		19.35 (8.765)			3.10 (1.223)	
		95% CI		(2.17, 36.53)			(0.71, 5.50)	
		p-value		0.0273			0.0112	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Average Pain at BL > 6		N1	17	20	37	17	20	37
	Baseline	n	16	20	36	16	20	36
		Mean	310.94	329.40	321.19	44.49	47.03	45.90
		SD, SE	69.991, 17.498	127.316, 28.469	104.811, 17.469	10.159, 2.540	17.485, 3.910	14.555, 2.426
		Median	320.50	344.50	335.50	46.58	48.83	46.58
		Q1, Q3	288.50, 358.50	244.00, 453.50	276.50, 366.50	40.35, 51.09	37.34, 61.86	38.92, 54.19
		Min, Max	160.0, 419.0	55.0, 487.0	55.0, 487.0	23.1, 57.8	7.6, 70.0	7.6, 70.0

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Baseline						
		n	16	19	35	16	19	35
		Mean	310.94	329.89	321.23	44.49	47.11	45.91
		SD, SE	69.991, 17.498	130.785, 30.004	106.341, 17.975	10.159, 2.540	17.961, 4.121	14.767, 2.496
		Median	320.50	347.00	336.00	46.58	52.05	46.61
		Q1, Q3	288.50, 358.50	241.00, 457.00	276.00, 369.00	40.35, 51.09	36.79, 62.54	37.88, 54.72
		Min, Max	160.0, 419.0	55.0, 487.0	55.0, 487.0	23.1, 57.8	7.6, 70.0	7.6, 70.0
		Observed						
		n	16	19	35	16	19	35
		Mean	311.13	350.21	332.34	44.47	50.16	47.56
		SD, SE	57.690, 14.422	122.747, 28.160	99.172, 16.763	7.890, 1.973	16.851, 3.866	13.640, 2.306
		Median	322.50	371.00	328.00	44.87	55.22	48.13
		Q1, Q3	292.50, 350.00	304.00, 442.00	294.00, 395.00	42.20, 49.73	45.15, 64.13	43.10, 55.70
		Min, Max	170.0, 381.0	80.0, 499.0	80.0, 499.0	26.0, 55.3	11.1, 69.1	11.1, 69.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline						
		n	16	19	35	16	19	35
		Mean	0.19	20.32	11.11	-0.02	3.05	1.65
		SD, SE	41.291, 10.323	53.834, 12.350	48.887, 8.263	5.987, 1.497	8.239, 1.890	7.360, 1.244
		Median	-3.50	22.00	7.00	-0.44	3.11	0.91
		Q1, Q3	-14.50, 33.50	-12.00, 57.00	-14.00, 44.00	-2.08, 4.88	-1.59, 8.54	-1.86, 6.58
		Min, Max	-95.0, 60.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 8.7	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-5.30 (13.669)	18.77 (5.617)		-1.40 (2.141)	2.36 (0.871)	
		95% CI	(-32.09, 21.49)	(7.76, 29.78)		(-5.60, 2.79)	(0.66, 4.07)	
		LS Mean Difference (SE)		24.07 (15.787)			3.77 (2.373)	
		95% CI		(-6.87, 55.01)			(-0.88, 8.42)	
		p-value		0.1273			0.1124	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Baseline						
		n	15	18	33	15	18	33
		Mean	306.60	336.22	322.76	43.62	48.11	46.07
		SD, SE	70.186, 18.122	131.550, 31.007	107.578, 18.727	9.869, 2.548	17.927, 4.225	14.782, 2.573
		Median	315.00	349.00	336.00	46.56	52.07	46.61
		Q1, Q3	277.00, 353.00	247.00, 457.00	277.00, 364.00	39.95, 50.22	37.88, 62.54	39.95, 53.65
		Min, Max	160.0, 419.0	55.0, 487.0	55.0, 487.0	23.1, 57.8	7.6, 70.0	7.6, 70.0
		Observed						
		n	15	18	33	15	18	33
		Mean	320.93	369.44	347.39	45.68	53.07	49.71
		SD, SE	68.034, 17.566	131.639, 31.028	108.778, 18.936	9.362, 2.417	18.035, 4.251	15.003, 2.612
		Median	340.00	360.00	347.00	48.03	54.92	49.31
		Q1, Q3	305.00, 361.00	300.00, 478.00	305.00, 400.00	43.97, 50.32	44.78, 69.45	44.78, 56.42
		Min, Max	156.0, 400.0	100.0, 524.0	100.0, 524.0	23.9, 56.4	13.8, 76.2	13.8, 76.2

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Baseline BPI Average Pain

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline						
		n	15	18	33	15	18	33
		Mean	14.33	33.22	24.64	2.06	4.97	3.65
		SD, SE	32.202, 8.314	59.263, 13.968	49.099, 8.547	4.443, 1.147	8.914, 2.101	7.280, 1.267
		Median	17.00	36.50	26.00	2.52	5.00	3.71
		Q1, Q3	-6.00, 40.00	9.00, 55.00	0.00, 47.00	-0.81, 5.83	1.45, 8.75	0.10, 6.73
		Min, Max	-62.0, 61.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-8.5, 7.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	4.81 (13.329)	31.11 (7.724)		0.05 (2.084)	4.22 (1.198)	
		95% CI	(-21.32, 30.93)	(15.97, 46.25)		(-4.04, 4.13)	(1.87, 6.57)	
		LS Mean Difference (SE)		26.30 (17.228)			4.17 (2.564)	
		95% CI		(-7.47, 60.06)			(-0.85, 9.20)	
		p-value		0.1269			0.1038	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
North America/EU		N1	58	58	116	58	58	116
	Baseline	n	57	56	113	57	56	113
		Mean	366.11	357.34	361.76	52.35	51.62	51.99
		SD, SE	101.055, 13.385	102.412, 13.685	101.370, 9.536	14.636, 1.939	14.721, 1.967	14.617, 1.375
		Median	367.00	349.00	354.00	51.95	51.30	51.95
		Q1, Q3	291.00, 434.00	303.50, 430.00	297.00, 434.00	41.09, 60.25	42.98, 62.32	42.19, 62.10
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
North America/EU	Week 12	Baseline						
		n	56	53	109	56	53	109
		Mean	367.66	356.28	362.13	52.57	51.48	52.04
		SD, SE	101.278, 13.534	104.766, 14.391	102.669, 9.834	14.673, 1.961	15.046, 2.067	14.797, 1.417
		Median	368.00	347.00	354.00	52.30	50.60	51.95
		Q1, Q3	293.50, 437.00	300.00, 437.00	297.00, 437.00	41.31, 61.17	42.80, 62.54	42.19, 62.10
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	56	53	109	56	53	109
		Mean	369.00	378.04	373.39	52.75	54.70	53.70
		SD, SE	95.782, 12.799	101.977, 14.008	98.487, 9.433	13.678, 1.828	14.624, 2.009	14.114, 1.352
		Median	361.00	377.00	368.00	50.61	55.22	51.95
		Q1, Q3	302.00, 441.00	318.00, 437.00	311.00, 440.00	43.41, 61.99	45.37, 65.13	44.49, 63.93
		Min, Max	170.0, 600.0	80.0, 660.0	80.0, 660.0	25.3, 84.6	11.1, 94.9	11.1, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
North America/EU	Week 12	Change from Baseline						
		n	56	53	109	56	53	109
		Mean	1.34	21.75	11.27	0.18	3.22	1.65
		SD, SE	38.606, 5.159	39.726, 5.457	40.299, 3.860	5.521, 0.738	5.951, 0.817	5.908, 0.566
		Median	-0.50	14.00	7.00	-0.03	2.03	1.05
		Q1, Q3	-19.50, 33.50	-2.00, 45.00	-10.00, 37.00	-2.65, 4.40	-0.27, 6.69	-1.38, 5.82
		Min, Max	-95.0, 93.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 11.9	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	1.23 (5.105)	20.66 (5.813)		0.12 (0.728)	3.07 (0.875)	
		95% CI	(-8.78, 11.23)	(9.27, 32.06)		(-1.30, 1.55)	(1.36, 4.79)	
		LS Mean Difference (SE)		19.44 (6.945)			2.95 (1.015)	
		95% CI		(5.83, 33.05)			(0.96, 4.93)	
		p-value		0.0051			0.0037	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
North America/EU	Week 24	Baseline						
		n	56	54	110	56	54	110
		Mean	365.93	360.65	363.34	52.26	52.15	52.21
		SD, SE	101.960, 13.625	102.321, 13.924	101.702, 9.697	14.751, 1.971	14.639, 1.992	14.629, 1.395
		Median	366.50	351.50	356.00	51.93	52.03	51.98
		Q1, Q3	290.00, 437.00	307.00, 437.00	297.00, 437.00	40.93, 61.17	43.16, 62.54	42.19, 62.10
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	56	54	110	56	54	110
		Mean	368.50	387.09	377.63	52.58	56.11	54.32
		SD, SE	100.806, 13.471	105.681, 14.381	103.176, 9.837	14.031, 1.875	15.274, 2.079	14.694, 1.401
		Median	362.50	378.50	371.50	50.61	56.51	54.66
		Q1, Q3	303.50, 431.00	324.00, 461.00	314.00, 452.00	43.54, 62.03	46.63, 66.46	45.66, 63.96
		Min, Max	156.0, 617.0	100.0, 619.0	100.0, 619.0	23.9, 85.2	13.8, 89.1	13.8, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
North America/EU	Week 24	Change from Baseline						
		n	56	54	110	56	54	110
		Mean	2.57	26.44	14.29	0.33	3.96	2.11
		SD, SE	42.103, 5.626	48.835, 6.646	46.881, 4.470	5.845, 0.781	7.206, 0.981	6.770, 0.645
		Median	5.50	21.00	14.00	0.85	3.08	2.13
		Q1, Q3	-26.00, 32.50	-3.00, 55.00	-17.00, 41.00	-3.77, 4.45	-0.29, 8.75	-2.47, 5.83
		Min, Max	-109.0, 125.0	-147.0, 140.0	-147.0, 140.0	-15.1, 15.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	1.62 (5.637)	25.46 (7.063)		0.14 (0.776)	3.84 (1.052)	
		95% CI	(-9.43, 12.67)	(11.62, 39.31)		(-1.38, 1.66)	(1.78, 5.90)	
		LS Mean Difference (SE)		23.84 (8.394)			3.70 (1.206)	
		95% CI		(7.39, 40.29)			(1.33, 6.06)	
		p-value		0.0045			0.0022	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Asia		N1	8	10	18	8	10	18
	Baseline	n	8	10	18	8	10	18
		Mean	376.75	343.30	358.17	51.50	48.66	49.92
		SD, SE	126.322, 44.662	149.631, 47.317	136.808, 32.246	17.766, 6.281	21.714, 6.866	19.537, 4.605
		Median	401.00	333.50	358.50	54.67	48.36	51.92
		Q1, Q3	287.50, 465.00	240.00, 470.00	240.00, 470.00	36.30, 65.45	30.83, 66.03	31.07, 66.03
		Min, Max	164.0, 543.0	78.0, 541.0	78.0, 543.0	24.7, 74.4	12.1, 82.4	12.1, 82.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Asia	Week 12	Baseline						
		n	8	10	18	8	10	18
		Mean	376.75	343.30	358.17	51.50	48.66	49.92
		SD, SE	126.322, 44.662	149.631, 47.317	136.808, 32.246	17.766, 6.281	21.714, 6.866	19.537, 4.605
		Median	401.00	333.50	358.50	54.67	48.36	51.92
		Q1, Q3	287.50, 465.00	240.00, 470.00	240.00, 470.00	36.30, 65.45	30.83, 66.03	31.07, 66.03
		Min, Max	164.0, 543.0	78.0, 541.0	78.0, 543.0	24.7, 74.4	12.1, 82.4	12.1, 82.4
		Observed						
		n	8	10	18	8	10	18
		Mean	384.38	340.60	360.06	52.43	48.51	50.25
		SD, SE	130.013, 45.967	125.876, 39.805	125.895, 29.674	17.539, 6.201	19.216, 6.077	18.060, 4.257
		Median	426.00	339.50	390.50	57.15	47.47	52.69
		Q1, Q3	291.50, 462.00	251.00, 409.00	251.00, 457.00	39.00, 63.52	32.27, 64.75	32.27, 64.75
		Min, Max	175.0, 541.0	103.0, 525.0	103.0, 541.0	25.9, 74.2	15.9, 80.1	15.9, 80.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Asia	Week 12	Change from Baseline						
		n	8	10	18	8	10	18
		Mean	7.63	-2.70	1.89	0.93	-0.15	0.33
		SD, SE	52.923, 18.711	49.777, 15.741	49.929, 11.768	6.653, 2.352	6.303, 1.993	6.290, 1.483
		Median	-3.00	13.50	-0.50	-0.33	1.98	0.01
		Q1, Q3	-18.50, 6.00	-8.00, 25.00	-8.00, 21.00	-2.52, 0.96	-1.25, 3.57	-1.25, 3.20
		Min, Max	-40.0, 132.0	-136.0, 37.0	-136.0, 132.0	-5.2, 16.4	-16.8, 4.7	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	19.73 (16.389)	-1.34 (15.095)		2.34 (1.725)	0.26 (1.722)	
		95% CI	(-12.40, 51.85)	(-30.92, 28.25)		(-1.04, 5.73)	(-3.12, 3.63)	
		LS Mean Difference (SE)		-21.06 (22.701)			-2.09 (2.744)	
		95% CI		(-65.56, 23.43)			(-7.47, 3.29)	
		p-value		0.3534			0.4470	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Asia	Week 24	Baseline						
		n	8	10	18	8	10	18
		Mean	376.75	343.30	358.17	51.50	48.66	49.92
		SD, SE	126.322, 44.662	149.631, 47.317	136.808, 32.246	17.766, 6.281	21.714, 6.866	19.537, 4.605
		Median	401.00	333.50	358.50	54.67	48.36	51.92
		Q1, Q3	287.50, 465.00	240.00, 470.00	240.00, 470.00	36.30, 65.45	30.83, 66.03	31.07, 66.03
		Min, Max	164.0, 543.0	78.0, 541.0	78.0, 543.0	24.7, 74.4	12.1, 82.4	12.1, 82.4
		Observed						
		n	8	10	18	8	10	18
		Mean	376.00	349.70	361.39	51.32	49.84	50.49
		SD, SE	127.659, 45.134	128.686, 40.694	125.133, 29.494	17.304, 6.118	19.382, 6.129	17.965, 4.234
		Median	417.00	338.00	399.50	55.15	51.41	53.83
		Q1, Q3	301.00, 437.00	247.00, 452.00	247.00, 440.00	40.36, 60.75	31.79, 64.94	31.79, 63.41
		Min, Max	158.0, 540.0	125.0, 538.0	125.0, 540.0	23.9, 74.1	19.4, 82.1	19.4, 82.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Region

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Asia	Week 24	Change from Baseline						
		n	8	10	18	8	10	18
		Mean	-0.75	6.40	3.22	-0.18	1.17	0.57
		SD, SE	50.239, 17.762	42.093, 13.311	44.617, 10.516	6.633, 2.345	5.776, 1.827	6.022, 1.419
		Median	-3.50	2.00	-3.00	-0.34	0.34	-0.28
		Q1, Q3	-19.00, 10.50	-14.00, 28.00	-14.00, 28.00	-2.48, 1.64	-2.05, 3.76	-2.05, 3.62
		Min, Max	-81.0, 99.0	-82.0, 73.0	-82.0, 99.0	-11.5, 12.4	-10.0, 11.1	-11.5, 12.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	11.35 (17.018)	7.76 (13.263)		1.23 (2.008)	1.58 (1.702)	
		95% CI	(-22.00, 44.70)	(-18.23, 33.76)		(-2.71, 5.16)	(-1.75, 4.92)	
		LS Mean Difference (SE)		-3.59 (21.467)			0.36 (2.758)	
		95% CI		(-45.66, 38.48)			(-5.05, 5.76)	
		p-value		0.8672			0.8974	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Sex = Male		N1	23	24	47	23	24	47
	Baseline	n	23	23	46	23	23	46
		Mean	386.48	370.83	378.65	51.40	49.53	50.46
		SD, SE	101.084, 21.077	108.604, 22.645	104.040, 15.340	14.490, 3.021	15.586, 3.250	14.910, 2.198
		Median	394.00	352.00	361.00	52.53	45.61	46.73
		Q1, Q3	289.00, 455.00	297.00, 470.00	296.00, 455.00	38.96, 59.12	38.71, 62.10	38.96, 61.14
		Min, Max	237.0, 615.0	203.0, 643.0	203.0, 643.0	31.1, 85.7	25.9, 92.4	25.9, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Sex = Male	Week 12	Baseline						
		n	23	22	45	23	22	45
		Mean	386.48	373.14	379.96	51.40	49.71	50.57
		SD, SE	101.084, 21.077	110.580, 23.576	104.836, 15.628	14.490, 3.021	15.929, 3.396	15.060, 2.245
		Median	394.00	353.00	364.00	52.53	45.96	46.90
		Q1, Q3	289.00, 455.00	297.00, 470.00	296.00, 455.00	38.96, 59.12	38.71, 62.10	38.96, 61.14
		Min, Max	237.0, 615.0	203.0, 643.0	203.0, 643.0	31.1, 85.7	25.9, 92.4	25.9, 92.4
		Observed						
		n	23	22	45	23	22	45
		Mean	394.39	392.64	393.53	52.34	52.37	52.35
		SD, SE	95.367, 19.885	110.615, 23.583	101.921, 15.194	13.180, 2.748	16.185, 3.451	14.556, 2.170
		Median	405.00	385.00	398.00	50.62	50.07	50.62
		Q1, Q3	325.00, 467.00	329.00, 462.00	328.00, 462.00	43.00, 60.96	43.35, 64.75	43.35, 60.96
		Min, Max	200.0, 573.0	204.0, 660.0	200.0, 660.0	25.9, 79.1	27.5, 94.9	25.9, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Sex = Male	Week 12	Change from Baseline						
		n	23	22	45	23	22	45
		Mean	7.91	19.50	13.58	0.94	2.66	1.78
		SD, SE	45.928, 9.577	45.675, 9.738	45.658, 6.806	5.904, 1.231	5.822, 1.241	5.862, 0.874
		Median	-1.00	17.00	11.00	-0.10	2.47	1.44
		Q1, Q3	-21.00, 36.00	6.00, 37.00	-8.00, 36.00	-2.92, 4.75	0.83, 4.74	-0.96, 4.74
		Min, Max	-55.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-7.6, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-3.08 (14.997)	7.35 (14.681)		-0.86 (1.892)	0.80 (1.869)	
		95% CI	(-32.47, 26.32)	(-21.42, 36.13)		(-4.56, 2.85)	(-2.86, 4.47)	
		LS Mean Difference (SE)		10.43 (12.818)			1.66 (1.623)	
		95% CI		(-14.69, 35.55)			(-1.52, 4.84)	
		p-value		0.4158			0.3066	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Sex = Male	Week 24	Baseline						
		n	23	21	44	23	21	44
		Mean	386.48	380.62	383.68	51.40	50.69	51.06
		SD, SE	101.084, 21.077	107.452, 23.448	102.989, 15.526	14.490, 3.021	15.624, 3.409	14.869, 2.242
		Median	394.00	354.00	367.50	52.53	46.49	46.95
		Q1, Q3	289.00, 455.00	331.00, 470.00	296.50, 455.00	38.96, 59.12	42.07, 62.10	40.03, 61.16
		Min, Max	237.0, 615.0	203.0, 643.0	203.0, 643.0	31.1, 85.7	25.9, 92.4	25.9, 92.4
		Observed						
		n	23	21	44	23	21	44
		Mean	392.26	403.57	397.66	52.07	53.88	52.93
		SD, SE	101.480, 21.160	103.071, 22.492	101.206, 15.257	13.847, 2.887	15.484, 3.379	14.507, 2.187
		Median	405.00	425.00	415.00	51.88	55.92	52.81
		Q1, Q3	310.00, 443.00	345.00, 461.00	321.50, 456.50	42.46, 61.67	44.29, 62.70	43.22, 62.19
		Min, Max	208.0, 617.0	231.0, 619.0	208.0, 619.0	27.0, 85.2	29.5, 89.1	27.0, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Sex = Male	Week 24	Change from Baseline						
		n	23	21	44	23	21	44
		Mean	5.78	22.95	13.98	0.67	3.19	1.87
		SD, SE	56.780, 11.839	51.044, 11.139	54.190, 8.169	7.500, 1.564	6.883, 1.502	7.241, 1.092
		Median	7.00	19.00	10.00	0.97	2.69	1.35
		Q1, Q3	-32.00, 42.00	-4.00, 34.00	-19.50, 41.50	-4.09, 5.57	-0.42, 4.47	-2.62, 5.52
		Min, Max	-109.0, 125.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 15.7	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-5.21 (15.841)	9.89 (14.406)		-1.12 (2.039)	1.21 (1.887)	
		95% CI	(-36.25, 25.84)	(-18.35, 38.13)		(-5.12, 2.87)	(-2.49, 4.91)	
		LS Mean Difference (SE)		15.10 (14.957)			2.33 (1.996)	
		95% CI		(-14.22, 44.41)			(-1.58, 6.25)	
		p-value		0.3128			0.2424	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Sex = Female		N1	43	44	87	43	44	87
	Baseline	n	42	43	85	42	43	85
		Mean	356.98	346.86	351.86	52.71	52.05	52.38
		SD, SE	104.373, 16.105	110.403, 16.836	106.946, 11.600	15.275, 2.357	16.033, 2.445	15.573, 1.689
		Median	365.00	342.00	351.00	52.30	52.10	52.10
		Q1, Q3	291.00, 412.00	283.00, 417.00	291.00, 416.00	41.53, 62.20	43.16, 65.52	42.49, 62.54
		Min, Max	160.0, 543.0	55.0, 541.0	55.0, 543.0	23.1, 88.4	7.6, 82.4	7.6, 88.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Sex = Female	Week 12	Baseline						
		n	41	41	82	41	41	82
		Mean	358.88	344.07	351.48	53.02	51.74	52.38
		SD, SE	104.930, 16.387	112.338, 17.544	108.281, 11.958	15.331, 2.394	16.351, 2.554	15.764, 1.741
		Median	366.00	341.00	350.00	52.64	52.05	52.07
		Q1, Q3	300.00, 412.00	283.00, 417.00	291.00, 417.00	42.30, 62.20	43.16, 65.52	42.49, 63.20
		Min, Max	160.0, 543.0	55.0, 541.0	55.0, 543.0	23.1, 88.4	7.6, 82.4	7.6, 88.4
		Observed						
		n	41	41	82	41	41	82
		Mean	357.76	361.07	359.41	52.92	54.44	53.68
		SD, SE	100.585, 15.709	102.949, 16.078	101.157, 11.171	14.677, 2.292	15.169, 2.369	14.853, 1.640
		Median	340.00	365.00	361.00	51.01	55.70	54.41
		Q1, Q3	294.00, 437.00	311.00, 420.00	304.00, 426.00	43.48, 62.25	45.69, 65.13	45.15, 65.13
		Min, Max	170.0, 600.0	80.0, 535.0	80.0, 600.0	25.3, 84.6	11.1, 80.1	11.1, 84.6

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Sex = Female	Week 12	Change from Baseline						
		n	41	41	82	41	41	82
		Mean	-1.12	17.00	7.94	-0.10	2.69	1.30
		SD, SE	36.827, 5.751	40.465, 6.320	39.515, 4.364	5.495, 0.858	6.290, 0.982	6.035, 0.667
		Median	-2.00	10.00	3.50	-0.20	1.51	0.59
		Q1, Q3	-18.00, 26.00	-4.00, 43.00	-10.00, 35.00	-2.38, 3.94	-0.51, 6.59	-1.39, 5.71
		Min, Max	-95.0, 84.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 11.9	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-3.52 (6.771)	13.40 (6.275)		-0.54 (1.019)	2.16 (0.968)	
		95% CI	(-16.79, 9.75)	(1.11, 25.70)		(-2.54, 1.46)	(0.26, 4.05)	
		LS Mean Difference (SE)		16.92 (7.824)			2.70 (1.208)	
		95% CI		(1.59, 32.26)			(0.33, 5.06)	
		p-value		0.0306			0.0256	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Sex = Female	Week 24	Baseline						
		n	41	43	84	41	43	84
		Mean	356.51	346.86	351.57	52.59	52.05	52.32
		SD, SE	105.625, 16.496	110.403, 16.836	107.555, 11.735	15.445, 2.412	16.033, 2.445	15.656, 1.708
		Median	364.00	342.00	350.00	51.95	52.10	52.07
		Q1, Q3	291.00, 412.00	283.00, 417.00	287.00, 416.50	41.53, 62.20	43.16, 65.52	42.39, 62.87
		Min, Max	160.0, 543.0	55.0, 541.0	55.0, 543.0	23.1, 88.4	7.6, 82.4	7.6, 88.4
		Observed						
		n	41	43	84	41	43	84
		Mean	356.63	370.35	363.65	52.62	55.74	54.22
		SD, SE	103.455, 16.157	111.773, 17.045	107.366, 11.715	14.759, 2.305	16.355, 2.494	15.582, 1.700
		Median	361.00	373.00	362.50	52.75	56.29	54.80
		Q1, Q3	302.00, 405.00	320.00, 461.00	307.50, 422.00	45.66, 62.39	47.03, 69.38	46.43, 65.11
		Min, Max	156.0, 575.0	100.0, 587.0	100.0, 587.0	23.9, 82.9	13.8, 86.8	13.8, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Gender

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Sex = Female	Week 24	Change from Baseline						
		n	41	43	84	41	43	84
		Mean	0.12	23.49	12.08	0.03	3.69	1.91
		SD, SE	33.106, 5.170	47.213, 7.200	42.359, 4.622	4.862, 0.759	7.183, 1.095	6.394, 0.698
		Median	0.00	21.00	13.00	0.10	3.00	2.07
		Q1, Q3	-23.00, 26.00	-4.00, 53.00	-11.50, 39.00	-3.50, 3.83	-0.51, 7.99	-1.53, 5.78
		Min, Max	-81.0, 59.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-11.5, 8.5	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-3.26 (6.839)	20.28 (7.480)		-0.57 (1.018)	3.21 (1.132)	
		95% CI	(-16.66, 10.14)	(5.62, 34.94)		(-2.57, 1.42)	(0.99, 5.42)	
		LS Mean Difference (SE)		23.54 (8.494)			3.78 (1.283)	
		95% CI		(6.89, 40.19)			(1.26, 6.29)	
		p-value		0.0056			0.0033	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Race = White		N1	53	55	108	53	55	108
	Baseline	n	52	53	105	52	53	105
		Mean	369.37	359.26	364.27	52.82	52.02	52.42
		SD, SE	103.623, 14.370	100.992, 13.872	101.936, 9.948	14.931, 2.071	14.353, 1.972	14.577, 1.423
		Median	370.00	351.00	358.00	52.30	52.01	52.01
		Q1, Q3	293.50, 443.00	308.00, 423.00	300.00, 437.00	41.31, 61.17	43.86, 62.10	42.80, 62.10
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Race = White	Week 12	Baseline						
		n	52	50	102	52	50	102
		Mean	369.37	358.26	363.92	52.82	51.90	52.37
		SD, SE	103.623, 14.370	103.459, 14.631	103.180, 10.216	14.931, 2.071	14.689, 2.077	14.747, 1.460
		Median	370.00	349.00	356.00	52.30	51.30	51.98
		Q1, Q3	293.50, 443.00	307.00, 437.00	300.00, 438.00	41.31, 61.17	43.16, 62.54	42.30, 62.10
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	52	50	102	52	50	102
		Mean	370.15	381.40	375.67	52.93	55.32	54.10
		SD, SE	97.395, 13.506	99.736, 14.105	98.223, 9.725	13.849, 1.921	14.093, 1.993	13.951, 1.381
		Median	363.50	378.50	373.00	50.75	55.46	52.93
		Q1, Q3	302.00, 441.00	323.00, 437.00	313.00, 440.00	43.41, 61.99	46.10, 65.13	45.15, 63.93
		Min, Max	170.0, 600.0	80.0, 660.0	80.0, 660.0	25.3, 84.6	11.1, 94.9	11.1, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Race = White	Week 12	Change from Baseline						
		n	52	50	102	52	50	102
		Mean	0.79	23.14	11.75	0.11	3.42	1.73
		SD, SE	38.503, 5.339	40.432, 5.718	40.838, 4.044	5.522, 0.766	6.061, 0.857	5.999, 0.594
		Median	-0.50	15.50	7.50	-0.03	2.28	1.14
		Q1, Q3	-19.50, 29.50	0.00, 45.00	-10.00, 37.00	-2.65, 4.02	0.05, 7.10	-1.35, 5.82
		Min, Max	-95.0, 93.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 11.9	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	1.14 (5.368)	22.15 (6.070)		0.12 (0.775)	3.30 (0.913)	
		95% CI	(-9.38, 11.66)	(10.25, 34.05)		(-1.40, 1.64)	(1.51, 5.09)	
		LS Mean Difference (SE)		21.01 (7.142)			3.18 (1.044)	
		95% CI		(7.01, 35.01)			(1.14, 5.23)	
		p-value		0.0033			0.0023	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Race = White	Week 24	Baseline						
		n	51	52	103	51	52	103
		Mean	369.24	360.02	364.58	52.73	52.15	52.44
		SD, SE	104.650, 14.654	101.826, 14.121	102.830, 10.132	15.064, 2.109	14.465, 2.006	14.695, 1.448
		Median	369.00	351.50	358.00	51.95	52.03	52.01
		Q1, Q3	291.00, 446.00	307.50, 430.00	300.00, 438.00	41.09, 62.10	43.51, 62.32	42.30, 62.10
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	51	52	103	51	52	103
		Mean	370.88	387.46	379.25	52.93	56.26	54.61
		SD, SE	102.790, 14.394	105.510, 14.632	103.995, 10.247	14.232, 1.993	15.134, 2.099	14.718, 1.450
		Median	367.00	378.50	375.00	51.88	56.51	54.74
		Q1, Q3	305.00, 437.00	329.50, 461.00	319.00, 452.00	43.97, 62.39	46.74, 66.03	46.23, 63.96
		Min, Max	156.0, 617.0	100.0, 619.0	100.0, 619.0	23.9, 85.2	13.8, 89.1	13.8, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Race = White	Week 24	Change from Baseline						
		n	51	52	103	51	52	103
		Mean	1.65	27.44	14.67	0.20	4.11	2.17
		SD, SE	42.664, 5.974	49.503, 6.865	47.807, 4.711	5.931, 0.831	7.305, 1.013	6.913, 0.681
		Median	7.00	21.50	15.00	0.97	3.41	2.27
		Q1, Q3	-30.00, 31.00	-2.50, 57.00	-17.00, 41.00	-4.47, 4.43	-0.23, 8.88	-2.47, 5.83
		Min, Max	-109.0, 125.0	-147.0, 140.0	-147.0, 140.0	-15.1, 15.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	0.98 (6.002)	26.85 (7.305)		0.05 (0.833)	4.05 (1.087)	
		95% CI	(-10.79, 12.74)	(12.53, 41.16)		(-1.58, 1.69)	(1.92, 6.18)	
		LS Mean Difference (SE)		25.87 (8.677)			3.99 (1.245)	
		95% CI		(8.86, 42.87)			(1.55, 6.43)	
		p-value		0.0029			0.0013	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Race = Non-White		N1	13	13	26	13	13	26
	Baseline	n	13	13	26	13	13	26
		Mean	359.62	338.69	349.15	49.94	47.70	48.82
		SD, SE	106.363, 29.500	142.958, 39.649	123.911, 24.301	15.151, 4.202	21.071, 5.844	18.017, 3.533
		Median	364.00	333.00	334.50	52.53	45.42	48.93
		Q1, Q3	279.00, 434.00	240.00, 470.00	264.00, 444.00	40.01, 61.34	30.83, 66.03	33.70, 63.20
		Min, Max	164.0, 543.0	78.0, 541.0	78.0, 543.0	24.7, 74.4	12.1, 82.4	12.1, 82.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Race = Non-White	Week 12	Baseline						
		n	12	13	25	12	13	25
		Mean	366.33	338.69	351.96	50.77	47.70	49.18
		SD, SE	108.174, 31.227	142.958, 39.649	125.620, 25.124	15.515, 4.479	21.071, 5.844	18.297, 3.659
		Median	373.00	333.00	335.00	52.66	45.42	51.30
		Q1, Q3	292.00, 439.00	240.00, 470.00	264.00, 444.00	38.13, 62.27	30.83, 66.03	33.70, 63.20
		Min, Max	164.0, 543.0	78.0, 541.0	78.0, 543.0	24.7, 74.4	12.1, 82.4	12.1, 82.4
		Observed						
		n	12	13	25	12	13	25
		Mean	374.25	336.31	354.52	51.73	47.55	49.56
		SD, SE	113.063, 32.639	124.753, 34.600	118.385, 23.677	15.516, 4.479	19.174, 5.318	17.283, 3.457
		Median	397.50	329.00	350.00	53.96	45.69	49.25
		Q1, Q3	307.00, 462.00	251.00, 409.00	275.00, 457.00	42.89, 63.52	32.27, 64.75	35.13, 64.75
		Min, Max	175.0, 541.0	103.0, 525.0	103.0, 541.0	25.9, 74.2	15.9, 80.1	15.9, 80.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Race = Non-White	Week 12	Change from Baseline						
		n	12	13	25	12	13	25
		Mean	7.92	-2.38	2.56	0.96	-0.16	0.38
		SD, SE	48.388, 13.968	43.372, 12.029	45.180, 9.036	6.239, 1.801	5.493, 1.524	5.767, 1.153
		Median	-3.00	11.00	-2.00	-0.33	1.43	-0.20
		Q1, Q3	-21.50, 25.50	-8.00, 21.00	-12.00, 21.00	-3.08, 3.79	-1.25, 3.20	-1.59, 3.20
		Min, Max	-44.0, 132.0	-136.0, 37.0	-136.0, 132.0	-6.3, 16.4	-16.8, 4.7	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	6.58 (11.523)	-5.24 (13.301)		0.78 (1.417)	-0.40 (1.578)	
		95% CI	(-16.01, 29.16)	(-31.31, 20.83)		(-2.00, 3.55)	(-3.49, 2.70)	
		LS Mean Difference (SE)		-11.82 (17.348)			-1.17 (2.142)	
		95% CI		(-45.82, 22.18)			(-5.37, 3.03)	
		p-value		0.4956			0.5840	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Race = Non-White	Week 24	Baseline						
		n	13	12	25	13	12	25
		Mean	359.62	348.92	354.48	49.94	49.26	49.61
		SD, SE	106.363, 29.500	144.265, 41.646	123.391, 24.678	15.151, 4.202	21.216, 6.125	17.922, 3.584
		Median	364.00	333.50	335.00	52.53	48.36	51.30
		Q1, Q3	279.00, 434.00	252.00, 480.00	276.00, 444.00	40.01, 61.34	32.26, 67.52	34.72, 63.20
		Min, Max	164.0, 543.0	78.0, 541.0	78.0, 543.0	24.7, 74.4	12.1, 82.4	12.1, 82.4
		Observed						
		n	13	12	25	13	12	25
		Mean	363.77	354.33	359.24	50.45	50.26	50.36
		SD, SE	109.757, 30.441	125.882, 36.339	115.366, 23.073	15.120, 4.194	19.181, 5.537	16.821, 3.364
		Median	394.00	338.00	356.00	53.75	51.41	53.56
		Q1, Q3	302.00, 434.00	257.50, 469.50	268.00, 440.00	42.46, 58.08	33.03, 66.73	37.36, 63.41
		Min, Max	158.0, 540.0	125.0, 538.0	125.0, 540.0	23.9, 74.1	19.4, 82.1	19.4, 82.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Race

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Race = Non-White	Week 24	Change from Baseline						
		n	13	12	25	13	12	25
		Mean	4.15	5.42	4.76	0.51	1.00	0.74
		SD, SE	44.875, 12.446	38.173, 11.020	40.929, 8.186	5.978, 1.658	5.244, 1.514	5.526, 1.105
		Median	-4.00	0.50	-3.00	-0.41	0.14	-0.28
		Q1, Q3	-19.00, 12.00	-9.00, 28.00	-14.00, 28.00	-2.65, 2.07	-1.28, 3.69	-2.05, 3.62
		Min, Max	-81.0, 99.0	-82.0, 73.0	-82.0, 99.0	-11.5, 12.4	-10.0, 11.1	-11.5, 12.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	4.74 (11.249)	1.76 (12.038)		0.58 (1.437)	0.64 (1.578)	
		95% CI	(-17.30, 26.79)	(-21.84, 25.35)		(-2.23, 3.40)	(-2.45, 3.74)	
		LS Mean Difference (SE)		-2.99 (15.749)			0.06 (2.053)	
		95% CI		(-33.86, 27.88)			(-3.96, 4.08)	
		p-value		0.8495			0.9771	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.6

Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)

Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement

Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Age <= 41 Years		N1	36	31	67	36	31	67
	Baseline	n	36	30	66	36	30	66
		Mean	374.11	368.33	371.48	51.11	50.45	50.81
		SD, SE	97.877, 16.313	105.575, 19.275	100.696, 12.395	14.097, 2.349	15.090, 2.755	14.447, 1.778
		Median	370.00	359.00	364.00	51.06	48.48	50.10
		Q1, Q3	300.50, 449.50	307.00, 470.00	301.00, 455.00	40.39, 60.61	42.80, 62.54	41.54, 62.10
		Min, Max	160.0, 543.0	55.0, 534.0	55.0, 543.0	23.1, 76.5	7.6, 71.2	7.6, 76.5

6MWT = Six Minute Walk Test.

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.

The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.

Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.6

Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Age <= 41 Years	Week 12	Baseline						
		n	35	28	63	35	28	63
		Mean	376.83	365.79	371.92	51.43	49.88	50.74
		SD, SE	97.918, 16.551	108.904, 20.581	102.242, 12.881	14.171, 2.395	15.457, 2.921	14.655, 1.846
		Median	371.00	356.00	364.00	51.90	46.74	49.98
		Q1, Q3	301.00, 455.00	303.50, 471.50	301.00, 457.00	40.76, 62.10	42.44, 64.03	41.54, 62.54
		Min, Max	160.0, 543.0	55.0, 534.0	55.0, 543.0	23.1, 76.5	7.6, 71.2	7.6, 76.5
		Observed						
		n	35	28	63	35	28	63
		Mean	386.57	380.79	384.00	52.72	51.99	52.39
		SD, SE	95.103, 16.075	100.530, 18.998	96.796, 12.195	13.515, 2.284	14.514, 2.743	13.858, 1.746
		Median	392.00	392.50	392.00	51.57	50.18	51.01
		Q1, Q3	325.00, 457.00	310.50, 442.50	320.00, 453.00	43.89, 61.74	45.03, 63.78	44.90, 62.25
		Min, Max	179.0, 600.0	80.0, 535.0	80.0, 600.0	25.3, 84.6	11.1, 79.1	11.1, 84.6

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Age <= 41 Years	Week 12	Change from Baseline						
		n	35	28	63	35	28	63
		Mean	9.74	15.00	12.08	1.29	2.10	1.65
		SD, SE	42.847, 7.243	42.996, 8.126	42.647, 5.373	5.712, 0.965	5.616, 1.061	5.638, 0.710
		Median	-2.00	10.50	6.00	-0.20	1.44	0.89
		Q1, Q3	-15.00, 40.00	-1.50, 40.50	-10.00, 40.00	-2.09, 5.82	-0.16, 5.36	-1.35, 5.82
		Min, Max	-64.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-8.7, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-0.57 (10.225)	3.72 (11.877)		-0.22 (1.299)	0.44 (1.506)	
		95% CI	(-20.61, 19.47)	(-19.56, 27.00)		(-2.77, 2.32)	(-2.51, 3.40)	
		LS Mean Difference (SE)		4.29 (10.062)			0.67 (1.334)	
		95% CI		(-15.43, 24.01)			(-1.95, 3.28)	
		p-value		0.6701			0.6163	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.6

Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Age <= 41 Years	Week 24	Baseline						
		n	36	30	66	36	30	66
		Mean	374.11	368.33	371.48	51.11	50.45	50.81
		SD, SE	97.877, 16.313	105.575, 19.275	100.696, 12.395	14.097, 2.349	15.090, 2.755	14.447, 1.778
		Median	370.00	359.00	364.00	51.06	48.48	50.10
		Q1, Q3	300.50, 449.50	307.00, 470.00	301.00, 455.00	40.39, 60.61	42.80, 62.54	41.54, 62.10
		Min, Max	160.0, 543.0	55.0, 534.0	55.0, 543.0	23.1, 76.5	7.6, 71.2	7.6, 76.5
		Observed						
		n	36	30	66	36	30	66
		Mean	387.53	394.27	390.59	52.94	54.14	53.49
		SD, SE	95.709, 15.951	105.221, 19.211	99.415, 12.237	13.410, 2.235	15.464, 2.823	14.279, 1.758
		Median	402.50	390.00	400.50	53.25	54.73	53.64
		Q1, Q3	336.50, 452.50	324.00, 478.00	336.00, 470.00	46.87, 62.03	45.49, 65.54	46.23, 63.96
		Min, Max	174.0, 575.0	100.0, 587.0	100.0, 587.0	25.2, 81.2	13.8, 86.8	13.8, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Age <= 41 Years	Week 24	Change from Baseline						
		n	36	30	66	36	30	66
		Mean	13.42	25.93	19.11	1.82	3.69	2.67
		SD, SE	41.781, 6.964	41.299, 7.540	41.718, 5.135	5.585, 0.931	5.585, 1.020	5.620, 0.692
		Median	13.00	20.00	16.50	1.81	2.89	2.43
		Q1, Q3	-11.00, 40.50	4.00, 53.00	-4.00, 45.00	-1.41, 5.52	0.57, 7.99	-0.41, 6.24
		Min, Max	-81.0, 125.0	-82.0, 105.0	-82.0, 125.0	-11.5, 15.7	-10.0, 15.7	-11.5, 15.7
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	3.65 (9.882)	15.35 (10.942)		0.38 (1.252)	2.12 (1.410)	
		95% CI	(-15.72, 23.01)	(-6.10, 36.79)		(-2.07, 2.84)	(-0.64, 4.89)	
		LS Mean Difference (SE)		11.70 (9.649)			1.74 (1.302)	
		95% CI		(-7.21, 30.61)			(-0.81, 4.29)	
		p-value		0.2253			0.1812	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Age > 41 Years		N1	30	37	67	30	37	67
	Baseline	n	29	36	65	29	36	65
		Mean	359.10	344.28	350.89	53.65	51.78	52.61
		SD, SE	111.075, 20.626	113.051, 18.842	111.545, 13.835	15.983, 2.968	16.564, 2.761	16.208, 2.010
		Median	367.00	334.50	342.00	56.50	51.66	53.01
		Q1, Q3	289.00, 412.00	278.00, 414.00	278.00, 412.00	41.53, 61.34	42.34, 62.45	42.19, 61.34
		Min, Max	160.0, 615.0	78.0, 643.0	78.0, 643.0	24.4, 88.4	12.1, 92.4	12.1, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Age > 41 Years	Week 12	Baseline						
		n	29	35	64	29	35	64
		Mean	359.10	344.97	351.38	53.65	51.95	52.72
		SD, SE	111.075, 20.626	114.624, 19.375	112.358, 14.045	15.983, 2.968	16.772, 2.835	16.312, 2.039
		Median	367.00	335.00	344.50	56.50	52.01	53.33
		Q1, Q3	289.00, 412.00	278.00, 417.00	278.00, 414.50	41.53, 61.34	42.19, 63.76	41.86, 61.77
		Min, Max	160.0, 615.0	78.0, 643.0	78.0, 643.0	24.4, 88.4	12.1, 92.4	12.1, 92.4
		Observed						
		n	29	35	64	29	35	64
		Mean	352.03	365.14	359.20	52.70	55.10	54.01
		SD, SE	103.186, 19.161	110.942, 18.753	106.855, 13.357	14.921, 2.771	16.205, 2.739	15.560, 1.945
		Median	333.00	365.00	357.50	50.37	54.99	54.32
		Q1, Q3	286.00, 403.00	311.00, 417.00	291.50, 414.50	43.33, 63.93	45.69, 67.38	43.49, 65.41
		Min, Max	170.0, 573.0	103.0, 660.0	103.0, 660.0	26.0, 81.8	15.9, 94.9	15.9, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Age > 41 Years	Week 12	Change from Baseline						
		n	29	35	64	29	35	64
		Mean	-7.07	20.17	7.83	-0.96	3.15	1.29
		SD, SE	35.332, 6.561	41.680, 7.045	40.978, 5.122	5.349, 0.993	6.477, 1.095	6.292, 0.786
		Median	0.00	16.00	7.00	0.04	2.40	1.14
		Q1, Q3	-29.00, 17.00	-4.00, 43.00	-11.00, 29.50	-4.32, 2.40	-0.50, 6.69	-1.49, 4.27
		Min, Max	-95.0, 44.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 6.5	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-15.63 (8.918)	11.63 (8.941)		-2.15 (1.381)	1.97 (1.416)	
		95% CI	(-33.11, 1.85)	(-5.90, 29.15)		(-4.86, 0.55)	(-0.80, 4.75)	
		LS Mean Difference (SE)		27.26 (8.710)			4.13 (1.349)	
		95% CI		(10.19, 44.33)			(1.48, 6.77)	
		p-value		0.0017			0.0022	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Age > 41 Years	Week 24	Baseline						
		n	28	34	62	28	34	62
		Mean	358.50	348.76	353.16	53.51	52.63	53.03
		SD, SE	113.065, 21.367	114.096, 19.567	112.804, 14.326	16.257, 3.072	16.537, 2.836	16.283, 2.068
		Median	366.50	338.00	344.50	55.70	52.03	53.33
		Q1, Q3	281.50, 415.50	278.00, 417.00	278.00, 417.00	41.31, 61.77	42.49, 63.76	42.19, 62.20
		Min, Max	160.0, 615.0	78.0, 643.0	78.0, 643.0	24.4, 88.4	12.1, 92.4	12.1, 92.4
		Observed						
		n	28	34	62	28	34	62
		Mean	346.18	369.76	359.11	51.76	56.00	54.09
		SD, SE	109.855, 20.761	113.100, 19.396	111.363, 14.143	15.658, 2.959	16.596, 2.846	16.188, 2.056
		Median	330.50	367.00	358.50	49.36	57.16	55.08
		Q1, Q3	269.50, 397.00	317.00, 436.00	300.00, 424.00	40.94, 61.87	46.85, 66.46	43.32, 63.82
		Min, Max	156.0, 617.0	109.0, 619.0	109.0, 619.0	23.9, 85.2	16.7, 89.1	16.7, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Age

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Age > 41 Years	Week 24	Change from Baseline						
		n	28	34	62	28	34	62
		Mean	-12.32	21.00	5.95	-1.75	3.38	1.06
		SD, SE	40.235, 7.604	53.904, 9.244	50.675, 6.436	5.762, 1.089	8.188, 1.404	7.588, 0.964
		Median	-11.00	20.50	1.50	-1.53	3.17	0.34
		Q1, Q3	-33.00, 12.50	-14.00, 47.00	-24.00, 30.00	-5.26, 2.02	-2.05, 7.31	-3.50, 4.47
		Min, Max	-109.0, 87.0	-147.0, 140.0	-147.0, 140.0	-15.1, 11.9	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-22.78 (10.477)	12.03 (10.733)		-3.24 (1.548)	2.15 (1.666)	
		95% CI	(-43.32, -2.25)	(-9.01, 33.07)		(-6.27, -0.20)	(-1.11, 5.42)	
		LS Mean Difference (SE)		34.81 (11.443)			5.39 (1.711)	
		95% CI		(12.39, 57.24)			(2.03, 8.74)	
		p-value		0.0023			0.0016	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5		N1	41	39	80	41	39	80
	Baseline	n	40	38	78	40	38	78
		Mean	386.85	372.00	379.62	54.73	53.48	54.12
		SD, SE	99.419, 15.720	102.092, 16.562	100.352, 11.363	14.748, 2.332	14.956, 2.426	14.766, 1.672
		Median	379.50	351.50	365.00	53.95	52.05	52.90
		Q1, Q3	300.50, 449.50	307.00, 457.00	301.00, 455.00	41.31, 65.03	44.79, 66.00	42.30, 66.00
		Min, Max	164.0, 615.0	146.0, 643.0	146.0, 643.0	24.7, 88.4	22.3, 92.4	22.3, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Baseline						
		n	39	38	77	39	38	77
		Mean	389.62	372.00	380.92	55.10	53.48	54.30
		SD, SE	99.148, 15.876	102.092, 16.562	100.340, 11.435	14.744, 2.361	14.956, 2.426	14.774, 1.684
		Median	380.00	351.50	366.00	54.90	52.05	53.01
		Q1, Q3	301.00, 455.00	307.00, 457.00	307.00, 455.00	41.53, 66.85	44.79, 66.00	42.49, 66.00
		Min, Max	164.0, 615.0	146.0, 643.0	146.0, 643.0	24.7, 88.4	22.3, 92.4	22.3, 92.4
		Observed						
		n	39	38	77	39	38	77
		Mean	389.36	384.66	387.04	54.96	55.37	55.16
		SD, SE	93.211, 14.926	97.393, 15.799	94.697, 10.792	13.391, 2.144	14.543, 2.359	13.880, 1.582
		Median	383.00	380.50	381.00	51.95	55.59	54.87
		Q1, Q3	313.00, 457.00	318.00, 425.00	318.00, 450.00	43.49, 63.93	45.69, 66.79	45.37, 65.13
		Min, Max	175.0, 600.0	160.0, 660.0	160.0, 660.0	26.4, 84.6	24.5, 94.9	24.5, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Change from Baseline						
		n	39	38	77	39	38	77
		Mean	-0.26	12.66	6.12	-0.14	1.89	0.86
		SD, SE	45.572, 7.297	40.768, 6.614	43.472, 4.954	6.308, 1.010	5.691, 0.923	6.059, 0.690
		Median	-2.00	14.00	7.00	-0.24	2.10	1.05
		Q1, Q3	-29.00, 26.00	-3.00, 37.00	-14.00, 33.00	-4.32, 3.94	-0.36, 5.71	-1.86, 4.51
		Min, Max	-95.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-14.5, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-9.00 (10.294)	1.92 (10.503)		-1.64 (1.348)	0.22 (1.417)	
		95% CI	(-29.17, 11.18)	(-18.67, 22.50)		(-4.28, 1.00)	(-2.56, 3.00)	
		LS Mean Difference (SE)		10.91 (8.976)			1.86 (1.229)	
		95% CI		(-6.68, 28.51)			(-0.55, 4.27)	
		p-value		0.2241			0.1303	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Baseline						
		n	39	38	77	39	38	77
		Mean	387.13	372.00	379.66	54.65	53.48	54.07
		SD, SE	100.703, 16.125	102.092, 16.562	101.009, 11.511	14.933, 2.391	14.956, 2.426	14.858, 1.693
		Median	380.00	351.50	364.00	53.01	52.05	52.79
		Q1, Q3	300.00, 455.00	307.00, 457.00	301.00, 455.00	41.09, 66.85	44.79, 66.00	42.30, 66.00
		Min, Max	164.0, 615.0	146.0, 643.0	146.0, 643.0	24.7, 88.4	22.3, 92.4	22.3, 92.4
		Observed						
		n	39	38	77	39	38	77
		Mean	387.87	392.32	390.06	54.69	56.56	55.61
		SD, SE	94.089, 15.066	100.034, 16.228	96.452, 10.992	13.354, 2.138	15.072, 2.445	14.164, 1.614
		Median	390.00	380.00	388.00	54.66	56.95	55.98
		Q1, Q3	323.00, 465.00	346.00, 452.00	326.00, 452.00	45.66, 63.82	47.03, 65.60	46.85, 63.96
		Min, Max	158.0, 575.0	109.0, 619.0	109.0, 619.0	23.9, 82.9	16.7, 89.1	16.7, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Change from Baseline						
		n	39	38	77	39	38	77
		Mean	0.74	20.32	10.40	0.04	3.08	1.54
		SD, SE	46.320, 7.417	37.150, 6.027	42.915, 4.891	6.324, 1.013	5.204, 0.844	5.960, 0.679
		Median	4.00	20.00	9.00	0.73	2.89	1.34
		Q1, Q3	-28.00, 31.00	-3.00, 40.00	-12.00, 34.00	-3.85, 4.48	-0.28, 6.64	-1.46, 4.70
		Min, Max	-109.0, 125.0	-82.0, 105.0	-109.0, 125.0	-15.1, 15.7	-10.0, 15.7	-15.1, 15.7
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-9.51 (10.301)	9.57 (9.621)		-1.69 (1.350)	1.41 (1.310)	
		95% CI	(-29.70, 10.68)	(-9.28, 28.43)		(-4.34, 0.95)	(-1.16, 3.98)	
		LS Mean Difference (SE)		19.09 (9.082)			3.10 (1.249)	
		95% CI		(1.29, 36.89)			(0.66, 5.55)	
		p-value		0.0356			0.0130	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5		N1	25	29	54	25	29	54
	Baseline	n	25	28	53	25	28	53
		Mean	336.32	332.43	334.26	48.28	48.05	48.16
		SD, SE	104.004, 20.801	116.926, 22.097	109.977, 15.107	14.563, 2.913	16.648, 3.146	15.550, 2.136
		Median	335.00	338.00	335.00	46.61	47.80	46.61
		Q1, Q3	276.00, 382.00	248.00, 419.50	249.00, 416.00	35.23, 59.75	37.56, 61.28	37.23, 60.25
		Min, Max	160.0, 569.0	55.0, 538.0	55.0, 569.0	23.1, 78.4	7.6, 80.4	7.6, 80.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Baseline						
		n	25	25	50	25	25	50
		Mean	336.32	327.20	331.76	48.28	47.32	47.80
		SD, SE	104.004, 20.801	122.094, 24.419	112.342, 15.888	14.563, 2.913	17.360, 3.472	15.866, 2.244
		Median	335.00	334.00	334.50	46.61	45.42	46.58
		Q1, Q3	276.00, 382.00	247.00, 423.00	247.00, 423.00	35.23, 59.75	37.23, 61.18	36.79, 60.25
		Min, Max	160.0, 569.0	55.0, 538.0	55.0, 569.0	23.1, 78.4	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	25	25	50	25	25	50
		Mean	342.16	353.00	347.58	49.19	51.21	50.20
		SD, SE	104.176, 20.835	117.098, 23.420	109.825, 15.532	14.610, 2.922	16.684, 3.337	15.554, 2.200
		Median	333.00	352.00	339.00	49.09	53.82	50.04
		Q1, Q3	289.00, 403.00	311.00, 437.00	294.00, 426.00	41.29, 61.57	43.62, 64.13	43.00, 63.43
		Min, Max	170.0, 573.0	80.0, 542.0	80.0, 573.0	25.3, 79.1	11.1, 80.0	11.1, 80.0

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Change from Baseline						
		n	25	25	50	25	25	50
		Mean	5.84	25.80	15.82	0.91	3.89	2.40
		SD, SE	30.532, 6.106	43.443, 8.689	38.505, 5.445	4.385, 0.877	6.569, 1.314	5.729, 0.810
		Median	0.00	12.00	5.00	0.05	1.99	0.76
		Q1, Q3	-10.00, 35.00	-3.00, 57.00	-10.00, 36.00	-1.39, 5.75	-0.37, 8.54	-1.35, 5.82
		Min, Max	-54.0, 60.0	-46.0, 155.0	-54.0, 155.0	-8.5, 8.7	-6.6, 24.6	-8.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-3.18 (7.462)	14.51 (6.917)		-0.45 (1.112)	2.25 (1.005)	
		95% CI	(-17.81, 11.44)	(0.95, 28.07)		(-2.63, 1.73)	(0.28, 4.22)	
		LS Mean Difference (SE)		17.69 (9.517)			2.69 (1.414)	
		95% CI		(-0.96, 36.35)			(-0.08, 5.46)	
		p-value		0.0630			0.0569	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Baseline						
		n	25	26	51	25	26	51
		Mean	336.32	337.38	336.86	48.28	48.87	48.58
		SD, SE	104.004, 20.801	119.128, 23.363	110.852, 15.522	14.563, 2.913	16.852, 3.305	15.617, 2.187
		Median	335.00	344.50	342.00	46.61	50.64	49.03
		Q1, Q3	276.00, 382.00	249.00, 423.00	249.00, 423.00	35.23, 59.75	37.88, 61.39	37.23, 61.18
		Min, Max	160.0, 569.0	55.0, 538.0	55.0, 569.0	23.1, 78.4	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	25	26	51	25	26	51
		Mean	340.68	365.08	353.12	48.90	53.05	51.02
		SD, SE	112.369, 22.474	121.829, 23.893	116.764, 16.350	15.341, 3.068	17.303, 3.393	16.342, 2.288
		Median	337.00	364.50	356.00	50.32	52.62	50.91
		Q1, Q3	271.00, 405.00	300.00, 478.00	296.00, 425.00	40.36, 57.96	44.29, 66.46	42.46, 63.41
		Min, Max	156.0, 617.0	100.0, 578.0	100.0, 617.0	23.9, 85.2	13.8, 84.4	13.8, 85.2

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Stiffness at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Change from Baseline						
		n	25	26	51	25	26	51
		Mean	4.36	27.69	16.25	0.61	4.18	2.43
		SD, SE	37.367, 7.473	61.264, 12.015	51.823, 7.257	5.260, 1.052	9.159, 1.796	7.647, 1.071
		Median	0.00	22.00	15.00	0.05	3.23	2.18
		Q1, Q3	-18.00, 30.00	-14.00, 62.00	-16.00, 47.00	-2.59, 4.36	-2.05, 9.29	-2.20, 6.77
		Min, Max	-64.0, 87.0	-147.0, 140.0	-147.0, 140.0	-10.1, 11.9	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-4.66 (8.597)	16.79 (10.394)		-0.74 (1.255)	2.60 (1.558)	
		95% CI	(-21.51, 12.19)	(-3.59, 37.16)		(-3.20, 1.72)	(-0.46, 5.65)	
		LS Mean Difference (SE)		21.45 (13.263)			3.34 (1.945)	
		95% CI		(-4.55, 47.45)			(-0.47, 7.15)	
		p-value		0.1058			0.0859	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.8

Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8		N1	37	30	67	37	30	67
	Baseline	n	37	29	66	37	29	66
		Mean	404.22	395.93	400.58	56.34	56.29	56.31
		SD, SE	106.034, 17.432	98.400, 18.272	102.054, 12.562	15.516, 2.551	14.668, 2.724	15.034, 1.851
		Median	394.00	392.00	393.00	56.21	55.38	55.80
		Q1, Q3	349.00, 472.00	331.00, 473.00	334.00, 473.00	46.55, 66.85	46.49, 66.03	46.49, 66.64
		Min, Max	164.0, 615.0	203.0, 643.0	164.0, 643.0	24.7, 88.4	25.9, 92.4	24.7, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Baseline						
		n	36	27	63	36	27	63
		Mean	407.69	395.33	402.40	56.79	56.13	56.51
		SD, SE	105.375, 17.563	102.034, 19.637	103.307, 13.015	15.486, 2.581	15.187, 2.923	15.238, 1.920
		Median	407.00	364.00	394.00	56.51	54.96	56.21
		Q1, Q3	351.00, 479.00	331.00, 477.00	334.00, 477.00	47.60, 68.21	45.19, 66.64	46.49, 66.85
		Min, Max	164.0, 615.0	203.0, 643.0	164.0, 643.0	24.7, 88.4	25.9, 92.4	24.7, 92.4
		Observed						
		n	36	27	63	36	27	63
		Mean	410.58	412.44	411.38	57.10	58.69	57.78
		SD, SE	99.839, 16.640	93.367, 17.969	96.351, 12.139	14.237, 2.373	14.447, 2.780	14.234, 1.793
		Median	416.00	398.00	405.00	56.78	58.67	57.22
		Q1, Q3	344.00, 468.00	356.00, 487.00	355.00, 474.00	48.33, 65.97	47.33, 68.07	48.13, 67.77
		Min, Max	175.0, 600.0	240.0, 660.0	175.0, 660.0	25.3, 84.6	30.6, 94.9	25.3, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Change from Baseline						
		n	36	27	63	36	27	63
		Mean	2.89	17.11	8.98	0.31	2.56	1.28
		SD, SE	43.410, 7.235	39.852, 7.670	42.192, 5.316	5.870, 0.978	5.295, 1.019	5.698, 0.718
		Median	-2.50	17.00	6.00	-0.28	2.53	0.91
		Q1, Q3	-25.00, 29.00	6.00, 37.00	-10.00, 36.00	-3.50, 4.02	0.83, 5.71	-1.39, 4.74
		Min, Max	-64.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-9.5, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-1.71 (8.637)	11.05 (10.383)		-0.49 (1.106)	1.72 (1.375)	
		95% CI	(-18.64, 15.22)	(-9.30, 31.40)		(-2.66, 1.68)	(-0.97, 4.42)	
		LS Mean Difference (SE)		12.76 (9.602)			2.21 (1.292)	
		95% CI		(-6.06, 31.58)			(-0.32, 4.75)	
		p-value		0.1839			0.0866	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Baseline						
		n	37	29	66	37	29	66
		Mean	404.22	395.93	400.58	56.34	56.29	56.31
		SD, SE	106.034, 17.432	98.400, 18.272	102.054, 12.562	15.516, 2.551	14.668, 2.724	15.034, 1.851
		Median	394.00	392.00	393.00	56.21	55.38	55.80
		Q1, Q3	349.00, 472.00	331.00, 473.00	334.00, 473.00	46.55, 66.85	46.49, 66.03	46.49, 66.64
		Min, Max	164.0, 615.0	203.0, 643.0	164.0, 643.0	24.7, 88.4	25.9, 92.4	24.7, 92.4
		Observed						
		n	37	29	66	37	29	66
		Mean	407.54	416.00	411.26	56.71	59.34	57.87
		SD, SE	105.350, 17.319	89.257, 16.575	97.963, 12.058	14.747, 2.424	14.004, 2.600	14.375, 1.769
		Median	411.00	401.00	408.00	56.39	59.36	56.41
		Q1, Q3	347.00, 475.00	361.00, 478.00	360.00, 478.00	47.18, 64.69	50.39, 68.91	49.49, 68.91
		Min, Max	158.0, 617.0	231.0, 619.0	158.0, 619.0	23.9, 85.2	29.5, 89.1	23.9, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Change from Baseline						
		n	37	29	66	37	29	66
		Mean	3.32	20.07	10.68	0.38	3.05	1.55
		SD, SE	49.904, 8.204	43.743, 8.123	47.683, 5.869	6.788, 1.116	6.131, 1.139	6.596, 0.812
		Median	8.00	19.00	12.00	1.22	2.69	1.78
		Q1, Q3	-32.00, 37.00	-4.00, 43.00	-21.00, 41.00	-5.09, 5.32	-0.42, 6.64	-2.65, 5.46
		Min, Max	-109.0, 125.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 15.7	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-1.03 (9.042)	14.35 (10.239)		-0.40 (1.193)	2.25 (1.423)	
		95% CI	(-18.76, 16.69)	(-5.72, 34.42)		(-2.74, 1.94)	(-0.54, 5.04)	
		LS Mean Difference (SE)		15.38 (10.646)			2.65 (1.481)	
		95% CI		(-5.48, 36.25)			(-0.25, 5.55)	
		p-value		0.1485			0.0736	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8		N1	29	38	67	29	38	67
	Baseline	n	28	37	65	28	37	65
		Mean	318.79	323.30	321.35	46.84	47.17	47.03
		SD, SE	77.768, 14.697	108.416, 17.823	95.750, 11.876	12.333, 2.331	15.688, 2.579	14.235, 1.766
		Median	311.50	334.00	326.00	45.94	45.61	45.61
		Q1, Q3	276.50, 375.00	249.00, 386.00	276.00, 376.00	38.60, 57.71	37.88, 58.23	37.88, 57.76
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Baseline						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	318.79	323.39	321.38	46.84	47.21	47.05
		SD, SE	77.768, 14.697	109.952, 18.325	96.507, 12.063	12.333, 2.331	15.909, 2.651	14.346, 1.793
		Median	311.50	334.00	329.50	45.94	46.16	45.99
		Q1, Q3	276.50, 375.00	248.00, 394.00	268.00, 381.00	38.60, 57.71	37.56, 59.30	37.56, 58.00
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	319.93	341.83	332.25	47.06	49.98	48.71
		SD, SE	73.596, 13.908	105.773, 17.629	93.042, 11.630	11.806, 2.231	15.277, 2.546	13.839, 1.730
		Median	320.00	344.00	327.00	44.87	51.92	49.17
		Q1, Q3	284.50, 370.00	305.50, 424.00	288.50, 388.50	41.18, 54.66	43.49, 58.96	42.15, 56.86
		Min, Max	170.0, 481.0	80.0, 535.0	80.0, 535.0	25.9, 73.8	11.1, 80.0	11.1, 80.0

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Change from Baseline						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	1.14	18.44	10.88	0.22	2.77	1.66
		SD, SE	36.440, 6.887	44.103, 7.350	41.527, 5.191	5.390, 1.019	6.687, 1.114	6.238, 0.780
		Median	-0.50	10.50	6.00	-0.03	1.47	0.89
		Q1, Q3	-12.00, 31.00	-6.50, 44.50	-10.00, 36.00	-1.73, 4.85	-0.90, 6.95	-1.36, 5.78
		Min, Max	-95.0, 60.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 8.7	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-11.32 (8.945)	8.13 (6.449)		-1.87 (1.335)	1.01 (0.938)	
		95% CI	(-28.86, 6.21)	(-4.51, 20.77)		(-4.49, 0.75)	(-0.83, 2.84)	
		LS Mean Difference (SE)		19.45 (9.796)			2.88 (1.470)	
		95% CI		(0.25, 38.65)			(-0.01, 5.76)	
		p-value		0.0470			0.0505	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Baseline						
		n	27	35	62	27	35	62
		Mean	316.67	326.46	322.19	46.44	47.73	47.17
		SD, SE	78.421, 15.092	109.982, 18.590	96.888, 12.305	12.381, 2.383	15.829, 2.676	14.332, 1.820
		Median	308.00	334.00	329.50	45.32	46.90	45.99
		Q1, Q3	276.00, 374.00	249.00, 402.00	276.00, 386.00	37.24, 57.76	37.88, 60.37	37.88, 58.23
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	27	35	62	27	35	62
		Mean	317.22	352.46	337.11	46.55	51.65	49.43
		SD, SE	75.063, 14.446	117.029, 19.781	101.713, 12.918	11.591, 2.231	16.848, 2.848	14.899, 1.892
		Median	323.00	346.00	336.50	48.03	53.07	49.05
		Q1, Q3	271.00, 364.00	300.00, 461.00	296.00, 390.00	40.36, 54.86	44.29, 64.94	42.46, 58.70
		Min, Max	156.0, 470.0	100.0, 587.0	100.0, 587.0	23.9, 66.5	13.8, 86.8	13.8, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Physical Function at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Change from Baseline						
		n	27	35	62	27	35	62
		Mean	0.56	26.00	14.92	0.11	3.92	2.26
		SD, SE	31.296, 6.023	51.905, 8.774	45.617, 5.793	4.509, 0.868	7.772, 1.314	6.780, 0.861
		Median	0.00	21.00	12.50	0.10	3.17	1.76
		Q1, Q3	-22.00, 26.00	-5.00, 55.00	-14.00, 40.00	-3.09, 3.83	-0.59, 8.75	-2.05, 5.83
		Min, Max	-64.0, 61.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-10.1, 7.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-13.94 (8.435)	15.42 (7.702)		-2.30 (1.229)	2.13 (1.125)	
		95% CI	(-30.47, 2.60)	(0.33, 30.52)		(-4.71, 0.11)	(-0.08, 4.33)	
		LS Mean Difference (SE)		29.36 (10.768)			4.43 (1.592)	
		95% CI		(8.25, 50.46)			(1.31, 7.55)	
		p-value		0.0064			0.0054	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.9

Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50		N1	42	32	74	42	32	74
	Baseline	n	42	32	74	42	32	74
		Mean	395.48	381.31	389.35	55.58	54.83	55.26
		SD, SE	99.636, 15.374	99.643, 17.615	99.206, 11.532	14.437, 2.228	14.997, 2.651	14.584, 1.695
		Median	379.50	360.00	375.00	53.95	53.29	53.74
		Q1, Q3	312.00, 471.00	310.00, 461.00	312.00, 471.00	42.95, 65.35	43.18, 66.01	42.95, 66.00
		Min, Max	189.0, 615.0	203.0, 643.0	189.0, 643.0	26.7, 88.4	25.9, 92.4	25.9, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Pain Score at Week 12 BL cat <= 50	Baseline							
		n	41	32	73	41	32	73
		Mean	398.32	381.31	390.86	55.96	54.83	55.47
		SD, SE	99.136, 15.483	99.643, 17.615	99.031, 11.591	14.402, 2.249	14.997, 2.651	14.574, 1.706
		Median	380.00	360.00	376.00	54.90	53.29	54.48
		Q1, Q3	335.00, 471.00	310.00, 461.00	320.00, 471.00	44.94, 65.35	43.18, 66.01	43.86, 66.00
		Min, Max	189.0, 615.0	203.0, 643.0	189.0, 643.0	26.7, 88.4	25.9, 92.4	25.9, 92.4
		Observed						
		n	41	32	73	41	32	73
		Mean	393.90	399.38	396.30	55.27	57.52	56.26
		SD, SE	96.675, 15.098	91.949, 16.255	94.021, 11.004	13.570, 2.119	14.236, 2.517	13.814, 1.617
		Median	394.00	388.00	392.00	51.57	57.00	54.99
		Q1, Q3	320.00, 457.00	354.50, 451.00	333.00, 457.00	46.46, 65.00	47.68, 67.86	46.46, 66.26
		Min, Max	179.0, 600.0	240.0, 660.0	179.0, 660.0	25.3, 84.6	30.6, 94.9	25.3, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Pain Score at Week 12 BL cat <= 50		Change from Baseline						
		n	41	32	73	41	32	73
		Mean	-4.41	18.06	5.44	-0.70	2.69	0.79
		SD, SE	43.553, 6.802	39.055, 6.904	42.856, 5.016	6.012, 0.939	5.277, 0.933	5.911, 0.692
		Median	-4.00	17.00	3.00	-0.46	2.47	0.55
		Q1, Q3	-34.00, 13.00	0.50, 37.00	-10.00, 26.00	-4.43, 1.71	0.14, 5.23	-1.39, 3.99
		Min, Max	-95.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-14.5, 16.4	-16.8, 12.8	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-12.48 (10.271)	8.34 (10.486)		-2.15 (1.382)	1.22 (1.422)	
		95% CI	(-32.61, 7.65)	(-12.21, 28.89)		(-4.86, 0.56)	(-1.57, 4.00)	
		LS Mean Difference (SE)		20.82 (8.983)			3.36 (1.220)	
		95% CI		(3.21, 38.43)			(0.97, 5.75)	
		p-value		0.0205			0.0059	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Pain Score at Week 24 BL cat <= 50	Baseline							
		n	41	32	73	41	32	73
		Mean	395.95	381.31	389.53	55.53	54.83	55.22
		SD, SE	100.825, 15.746	99.643, 17.615	99.880, 11.690	14.612, 2.282	14.997, 2.651	14.683, 1.718
		Median	380.00	360.00	374.00	53.01	53.29	53.01
		Q1, Q3	312.00, 471.00	310.00, 461.00	312.00, 471.00	42.95, 65.35	43.18, 66.01	42.95, 66.00
		Min, Max	189.0, 615.0	203.0, 643.0	189.0, 643.0	26.7, 88.4	25.9, 92.4	25.9, 92.4
		Observed						
		n	41	32	73	41	32	73
		Mean	395.10	402.91	398.52	55.36	58.15	56.58
		SD, SE	99.611, 15.557	90.822, 16.055	95.285, 11.152	13.810, 2.157	14.385, 2.543	14.036, 1.643
		Median	400.00	380.00	400.00	54.66	58.12	55.98
		Q1, Q3	326.00, 443.00	360.00, 452.00	346.00, 452.00	47.07, 63.41	48.26, 67.48	47.07, 64.68
		Min, Max	189.0, 617.0	231.0, 619.0	189.0, 619.0	26.7, 85.2	29.5, 89.1	26.7, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Pain Score at Week 24 BL cat <= 50		Change from Baseline						
		n	41	32	73	41	32	73
		Mean	-0.85	21.59	8.99	-0.18	3.32	1.36
		SD, SE	47.961, 7.490	42.612, 7.533	46.749, 5.472	6.521, 1.018	6.081, 1.075	6.527, 0.764
		Median	0.00	17.00	8.00	0.05	2.48	1.22
		Q1, Q3	-32.00, 28.00	-3.50, 41.50	-19.00, 34.00	-5.09, 4.35	-0.36, 6.64	-2.65, 4.48
		Min, Max	-109.0, 125.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 15.7	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-10.34 (10.485)	11.87 (10.691)		-1.85 (1.426)	1.84 (1.512)	
		95% CI	(-30.89, 10.21)	(-9.08, 32.83)		(-4.64, 0.95)	(-1.12, 4.81)	
		LS Mean Difference (SE)		22.22 (10.054)			3.69 (1.410)	
		95% CI		(2.51, 41.92)			(0.93, 6.46)	
		p-value		0.0271			0.0088	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Pain Score at BL cat > 50		N1	24	35	59	24	35	59
	Baseline	n	23	34	57	23	34	57
		Mean	316.17	330.65	324.81	46.15	47.74	47.10
		SD, SE	91.425, 19.064	114.139, 19.575	104.939, 13.899	14.052, 2.930	15.988, 2.742	15.127, 2.004
		Median	315.00	337.50	334.00	46.56	46.74	46.56
		Q1, Q3	260.00, 405.00	249.00, 414.00	260.00, 405.00	34.72, 59.40	37.88, 60.37	37.23, 59.40
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Pain Score at Week 12 BL cat > 50	Baseline							
		n	23	31	54	23	31	54
		Mean	316.17	326.26	321.96	46.15	47.12	46.71
		SD, SE	91.425, 19.064	118.062, 21.204	106.699, 14.520	14.052, 2.930	16.506, 2.965	15.376, 2.092
		Median	315.00	334.00	333.50	46.56	46.49	46.53
		Q1, Q3	260.00, 405.00	247.00, 414.00	249.00, 405.00	34.72, 59.40	37.23, 60.37	36.79, 59.40
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	23	31	54	23	31	54
		Mean	329.96	343.94	337.98	48.15	49.79	49.09
		SD, SE	93.045, 19.401	113.235, 20.338	104.404, 14.208	14.031, 2.926	15.857, 2.848	14.990, 2.040
		Median	325.00	350.00	328.50	45.26	52.10	49.17
		Q1, Q3	280.00, 383.00	304.00, 425.00	291.00, 423.00	40.98, 57.88	43.35, 59.24	41.07, 58.67
		Min, Max	170.0, 481.0	80.0, 535.0	80.0, 535.0	25.9, 73.8	11.1, 80.0	11.1, 80.0

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Pain Score at Week 12 BL cat > 50		Change from Baseline						
		n	23	31	54	23	31	54
		Mean	13.78	17.68	16.02	1.99	2.67	2.38
		SD, SE	30.972, 6.458	45.501, 8.172	39.672, 5.399	4.463, 0.931	6.907, 1.240	5.948, 0.809
		Median	18.00	8.00	11.50	2.74	1.24	1.84
		Q1, Q3	-9.00, 40.00	-7.00, 45.00	-7.00, 40.00	-1.23, 5.89	-0.91, 7.31	-0.91, 6.25
		Min, Max	-54.0, 60.0	-92.0, 155.0	-92.0, 155.0	-8.5, 8.7	-14.4, 24.6	-14.4, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	3.52 (7.995)	7.29 (7.648)		0.37 (1.157)	1.04 (1.138)	
		95% CI	(-12.15, 19.20)	(-7.70, 22.28)		(-1.90, 2.63)	(-1.19, 3.27)	
		LS Mean Difference (SE)		3.77 (9.975)			0.67 (1.478)	
		95% CI		(-15.78, 23.32)			(-2.22, 3.57)	
		p-value		0.7058			0.6493	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Pain Score at Week 24 BL cat > 50	Baseline							
		n	23	32	55	23	32	55
		Mean	316.17	334.56	326.87	46.15	48.39	47.45
		SD, SE	91.425, 19.064	115.865, 20.482	105.811, 14.268	14.052, 2.930	16.133, 2.852	15.202, 2.050
		Median	315.00	341.50	334.00	46.56	47.56	46.61
		Q1, Q3	260.00, 405.00	263.50, 415.00	260.00, 412.00	34.72, 59.40	40.34, 60.75	37.23, 60.37
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	23	32	55	23	32	55
		Mean	323.70	359.59	344.58	47.20	52.12	50.06
		SD, SE	95.671, 19.949	122.743, 21.698	112.682, 15.194	14.022, 2.924	17.116, 3.026	15.946, 2.150
		Median	336.00	350.50	337.00	48.03	51.73	49.35
		Q1, Q3	268.00, 388.00	300.00, 464.50	296.00, 436.00	35.28, 60.33	44.54, 65.57	42.46, 62.39
		Min, Max	156.0, 480.0	100.0, 587.0	100.0, 587.0	23.9, 70.0	13.8, 86.8	13.8, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Pain Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Pain Score at Week 24 BL cat > 50		Change from Baseline						
		n	23	32	55	23	32	55
		Mean	7.52	25.03	17.71	1.04	3.73	2.61
		SD, SE	31.763, 6.623	53.659, 9.486	46.259, 6.238	4.601, 0.959	7.971, 1.409	6.847, 0.923
		Median	8.00	21.50	16.00	1.33	3.32	2.64
		Q1, Q3	-10.00, 38.00	-9.00, 57.00	-10.00, 46.00	-1.35, 5.46	-1.15, 8.88	-1.35, 6.73
		Min, Max	-64.0, 61.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-10.1, 7.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-2.74 (7.859)	14.97 (8.917)		-0.58 (1.126)	2.15 (1.313)	
		95% CI	(-18.14, 12.67)	(-2.51, 32.44)		(-2.79, 1.62)	(-0.42, 4.72)	
		LS Mean Difference (SE)		17.70 (11.400)			2.73 (1.669)	
		95% CI		(-4.64, 40.05)			(-0.54, 6.01)	
		p-value		0.1205			0.1015	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5		N1	37	30	67	37	30	67
	Baseline	n	37	29	66	37	29	66
		Mean	404.22	392.21	398.94	56.34	55.81	56.11
		SD, SE	106.034, 17.432	99.684, 18.511	102.682, 12.639	15.516, 2.551	14.757, 2.740	15.074, 1.855
		Median	394.00	364.00	387.00	56.21	54.96	55.17
		Q1, Q3	349.00, 472.00	331.00, 473.00	331.00, 473.00	46.55, 66.85	45.19, 66.03	45.19, 66.64
		Min, Max	164.0, 615.0	203.0, 643.0	164.0, 643.0	24.7, 88.4	25.9, 92.4	24.7, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Baseline						
		n	36	28	64	36	28	64
		Mean	407.69	392.21	400.92	56.79	55.83	56.37
		SD, SE	105.375, 17.563	101.513, 19.184	103.175, 12.897	15.486, 2.581	15.028, 2.840	15.174, 1.897
		Median	407.00	362.00	388.00	56.51	54.72	55.59
		Q1, Q3	351.00, 479.00	325.50, 475.00	332.50, 475.00	47.60, 68.21	44.53, 66.34	45.84, 66.75
		Min, Max	164.0, 615.0	203.0, 643.0	164.0, 643.0	24.7, 88.4	25.9, 92.4	24.7, 92.4
		Observed						
		n	36	28	64	36	28	64
		Mean	410.58	407.46	409.22	57.10	58.11	57.54
		SD, SE	99.839, 16.640	94.687, 17.894	96.864, 12.108	14.237, 2.373	14.438, 2.728	14.220, 1.777
		Median	416.00	394.00	404.00	56.78	57.87	57.14
		Q1, Q3	344.00, 468.00	354.50, 483.50	350.50, 471.50	48.33, 65.97	46.71, 67.92	48.02, 67.73
		Min, Max	175.0, 600.0	240.0, 660.0	175.0, 660.0	25.3, 84.6	30.6, 94.9	25.3, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Change from Baseline						
		n	36	28	64	36	28	64
		Mean	2.89	15.25	8.30	0.31	2.28	1.17
		SD, SE	43.410, 7.235	38.940, 7.359	41.653, 5.207	5.870, 0.978	5.159, 0.975	5.614, 0.702
		Median	-2.50	15.50	6.00	-0.28	2.21	0.90
		Q1, Q3	-25.00, 29.00	2.00, 31.50	-9.00, 29.00	-3.50, 4.02	0.28, 4.39	-1.32, 4.04
		Min, Max	-64.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-9.5, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-0.22 (8.651)	9.16 (10.270)		-0.30 (1.106)	1.42 (1.360)	
		95% CI	(-17.17, 16.74)	(-10.96, 29.29)		(-2.47, 1.87)	(-1.24, 4.09)	
		LS Mean Difference (SE)		9.38 (9.574)			1.73 (1.277)	
		95% CI		(-9.38, 28.15)			(-0.78, 4.23)	
		p-value		0.3271			0.1763	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Baseline						
		n	37	29	66	37	29	66
		Mean	404.22	392.21	398.94	56.34	55.81	56.11
		SD, SE	106.034, 17.432	99.684, 18.511	102.682, 12.639	15.516, 2.551	14.757, 2.740	15.074, 1.855
		Median	394.00	364.00	387.00	56.21	54.96	55.17
		Q1, Q3	349.00, 472.00	331.00, 473.00	331.00, 473.00	46.55, 66.85	45.19, 66.03	45.19, 66.64
		Min, Max	164.0, 615.0	203.0, 643.0	164.0, 643.0	24.7, 88.4	25.9, 92.4	24.7, 92.4
		Observed						
		n	37	29	66	37	29	66
		Mean	407.54	411.97	409.48	56.71	58.84	57.65
		SD, SE	105.350, 17.319	88.983, 16.524	97.788, 12.037	14.747, 2.424	13.899, 2.581	14.311, 1.762
		Median	411.00	400.00	405.00	56.39	58.64	56.41
		Q1, Q3	347.00, 475.00	360.00, 452.00	360.00, 475.00	47.18, 64.69	50.39, 68.51	49.49, 68.51
		Min, Max	158.0, 617.0	231.0, 619.0	158.0, 619.0	23.9, 85.2	29.5, 89.1	23.9, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Change from Baseline						
		n	37	29	66	37	29	66
		Mean	3.32	19.76	10.55	0.38	3.02	1.54
		SD, SE	49.904, 8.204	43.122, 8.008	47.412, 5.836	6.788, 1.116	6.046, 1.123	6.559, 0.807
		Median	8.00	19.00	12.50	1.22	2.78	2.04
		Q1, Q3	-32.00, 37.00	-4.00, 40.00	-21.00, 40.00	-5.09, 5.32	-0.42, 6.64	-2.65, 5.46
		Min, Max	-109.0, 125.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 15.7	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	0.46 (9.012)	15.01 (10.171)		-0.21 (1.188)	2.35 (1.415)	
		95% CI	(-17.20, 18.13)	(-4.93, 34.94)		(-2.53, 2.12)	(-0.42, 5.12)	
		LS Mean Difference (SE)		14.54 (10.528)			2.56 (1.461)	
		95% CI		(-6.09, 35.18)			(-0.31, 5.42)	
		p-value		0.1673			0.0804	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5		N1	29	38	67	29	38	67
	Baseline	n	28	37	65	28	37	65
		Mean	318.79	326.22	323.02	46.84	47.54	47.24
		SD, SE	77.768, 14.697	109.417, 17.988	96.434, 11.961	12.333, 2.331	15.832, 2.603	14.328, 1.777
		Median	311.50	334.00	333.00	45.94	46.90	46.56
		Q1, Q3	276.50, 375.00	249.00, 402.00	276.00, 386.00	38.60, 57.71	37.88, 60.37	37.88, 58.23
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Baseline						
		n	28	35	63	28	35	63
		Mean	318.79	323.83	321.59	46.84	47.20	47.04
		SD, SE	77.768, 14.697	111.500, 18.847	97.251, 12.252	12.333, 2.331	16.110, 2.723	14.443, 1.820
		Median	311.50	334.00	333.00	45.94	46.90	46.56
		Q1, Q3	276.50, 375.00	247.00, 402.00	260.00, 386.00	38.60, 57.71	37.23, 60.37	37.24, 58.23
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	28	35	63	28	35	63
		Mean	319.93	343.80	333.19	47.06	50.20	48.81
		SD, SE	73.596, 13.908	107.105, 18.104	93.769, 11.814	11.806, 2.231	15.498, 2.620	13.960, 1.759
		Median	320.00	352.00	328.00	44.87	53.82	49.25
		Q1, Q3	284.50, 370.00	304.00, 425.00	288.00, 394.00	41.18, 54.66	43.35, 59.24	41.29, 56.94
		Min, Max	170.0, 481.0	80.0, 535.0	80.0, 535.0	25.9, 73.8	11.1, 80.0	11.1, 80.0

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Change from Baseline						
		n	28	35	63	28	35	63
		Mean	1.14	19.97	11.60	0.22	3.01	1.77
		SD, SE	36.440, 6.887	44.757, 7.565	42.021, 5.294	5.390, 1.019	6.790, 1.148	6.315, 0.796
		Median	-0.50	12.00	8.00	-0.03	1.99	1.24
		Q1, Q3	-12.00, 31.00	-9.00, 45.00	-10.00, 40.00	-1.73, 4.85	-1.30, 7.31	-1.38, 6.25
		Min, Max	-95.0, 60.0	-92.0, 155.0	-95.0, 155.0	-14.5, 8.7	-14.4, 24.6	-14.5, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-12.35 (9.070)	9.55 (6.554)		-2.01 (1.354)	1.23 (0.956)	
		95% CI	(-30.13, 5.42)	(-3.29, 22.40)		(-4.66, 0.65)	(-0.64, 3.11)	
		LS Mean Difference (SE)		21.90 (9.938)			3.24 (1.492)	
		95% CI		(2.42, 41.38)			(0.32, 6.17)	
		p-value		0.0275			0.0298	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Baseline						
		n	27	35	62	27	35	62
		Mean	316.67	329.54	323.94	46.44	48.12	47.39
		SD, SE	78.421, 15.092	110.935, 18.751	97.581, 12.393	12.381, 2.383	15.966, 2.699	14.427, 1.832
		Median	308.00	341.00	333.50	45.32	46.99	46.58
		Q1, Q3	276.00, 374.00	249.00, 416.00	276.00, 396.00	37.24, 57.76	37.88, 61.14	37.88, 59.40
		Min, Max	160.0, 463.0	55.0, 538.0	55.0, 538.0	23.1, 68.6	7.6, 80.4	7.6, 80.4
		Observed						
		n	27	35	62	27	35	62
		Mean	317.22	355.80	339.00	46.55	52.06	49.66
		SD, SE	75.063, 14.446	118.945, 20.105	103.243, 13.112	11.591, 2.231	17.100, 2.890	15.095, 1.917
		Median	323.00	346.00	336.50	48.03	53.07	49.28
		Q1, Q3	271.00, 364.00	300.00, 461.00	296.00, 400.00	40.36, 54.86	44.29, 65.54	42.46, 60.33
		Min, Max	156.0, 470.0	100.0, 587.0	100.0, 587.0	23.9, 66.5	13.8, 86.8	13.8, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
WOMAC Total Score at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Change from Baseline						
		n	27	35	62	27	35	62
		Mean	0.56	26.26	15.06	0.11	3.94	2.27
		SD, SE	31.296, 6.023	52.300, 8.840	45.903, 5.830	4.509, 0.868	7.824, 1.322	6.817, 0.866
		Median	0.00	21.00	10.00	0.10	3.00	1.47
		Q1, Q3	-22.00, 26.00	-5.00, 59.00	-14.00, 40.00	-3.09, 3.83	-0.59, 9.01	-2.05, 5.83
		Min, Max	-64.0, 61.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-10.1, 7.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-14.97 (8.586)	15.07 (7.788)		-2.44 (1.253)	2.07 (1.138)	
		95% CI	(-31.80, 1.86)	(-0.19, 30.34)		(-4.89, 0.02)	(-0.16, 4.30)	
		LS Mean Difference (SE)		30.04 (10.896)			4.51 (1.609)	
		95% CI		(8.68, 51.40)			(1.35, 7.66)	
		p-value		0.0058			0.0051	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Pain Medication Use at BL = Yes		N1	44	47	91	44	47	91
	Baseline	n	44	45	89	44	45	89
		Mean	350.09	344.56	347.29	50.80	50.28	50.54
		SD, SE	100.990, 15.225	103.892, 15.487	101.922, 10.804	14.928, 2.250	14.906, 2.222	14.834, 1.572
		Median	342.50	335.00	336.00	49.63	49.98	49.98
		Q1, Q3	278.00, 408.50	300.00, 411.00	279.00, 411.00	40.10, 61.05	42.80, 60.37	41.09, 60.37
		Min, Max	160.0, 569.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline						
		n	43	42	85	43	42	85
		Mean	351.74	342.31	347.08	51.06	50.01	50.54
		SD, SE	101.581, 15.491	106.696, 16.464	103.626, 11.240	15.010, 2.289	15.304, 2.361	15.075, 1.635
		Median	349.00	334.50	336.00	50.22	49.98	49.98
		Q1, Q3	277.00, 412.00	278.00, 411.00	278.00, 411.00	40.19, 62.10	42.19, 60.37	41.09, 60.37
		Min, Max	160.0, 569.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	43	42	85	43	42	85
		Mean	356.77	364.45	360.56	51.78	53.33	52.55
		SD, SE	96.311, 14.687	106.214, 16.389	100.793, 10.933	14.109, 2.152	15.209, 2.347	14.596, 1.583
		Median	340.00	358.00	355.00	50.37	54.32	51.41
		Q1, Q3	294.00, 405.00	311.00, 420.00	307.00, 417.00	43.10, 61.74	45.15, 59.24	43.49, 59.76
		Min, Max	170.0, 600.0	80.0, 660.0	80.0, 660.0	25.3, 84.6	11.1, 94.9	11.1, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline						
		n	43	42	85	43	42	85
		Mean	5.02	22.14	13.48	0.73	3.32	2.01
		SD, SE	36.783, 5.609	39.186, 6.047	38.732, 4.201	5.239, 0.799	5.977, 0.922	5.732, 0.622
		Median	0.00	15.00	10.00	0.05	2.28	1.51
		Q1, Q3	-15.00, 35.00	3.00, 44.00	-7.00, 37.00	-2.09, 5.75	0.46, 6.69	-0.94, 5.82
		Min, Max	-64.0, 93.0	-92.0, 155.0	-92.0, 155.0	-9.5, 11.9	-14.4, 24.6	-14.4, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	3.55 (7.558)	20.63 (6.514)		0.31 (1.011)	2.92 (0.873)	
		95% CI	(-11.26, 18.36)	(7.86, 33.39)		(-1.67, 2.29)	(1.21, 4.63)	
		LS Mean Difference (SE)		17.08 (8.119)			2.61 (1.201)	
		95% CI		(1.16, 32.99)			(0.25, 4.96)	
		p-value		0.0354			0.0299	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline						
		n	44	43	87	44	43	87
		Mean	350.09	348.12	349.11	50.80	50.89	50.85
		SD, SE	100.990, 15.225	104.339, 15.912	102.065, 10.942	14.928, 2.250	14.872, 2.268	14.813, 1.588
		Median	342.50	341.00	341.00	49.63	50.60	50.22
		Q1, Q3	278.00, 408.50	300.00, 414.00	279.00, 412.00	40.10, 61.05	42.80, 61.14	41.09, 61.14
		Min, Max	160.0, 569.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	23.1, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	44	43	87	44	43	87
		Mean	352.20	371.16	361.57	51.05	54.37	52.69
		SD, SE	101.337, 15.277	106.698, 16.271	103.853, 11.134	14.383, 2.168	15.237, 2.324	14.819, 1.589
		Median	338.50	361.00	357.00	49.33	55.30	52.75
		Q1, Q3	293.00, 405.50	320.00, 448.00	302.00, 424.00	41.99, 59.64	46.47, 64.68	44.78, 61.61
		Min, Max	156.0, 617.0	100.0, 619.0	100.0, 619.0	23.9, 85.2	13.8, 89.1	13.8, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline						
		n	44	43	87	44	43	87
		Mean	2.11	23.05	12.46	0.25	3.48	1.85
		SD, SE	39.216, 5.912	48.027, 7.324	44.791, 4.802	5.476, 0.826	7.132, 1.088	6.517, 0.699
		Median	2.00	22.00	14.00	0.42	3.65	2.08
		Q1, Q3	-26.00, 29.00	-1.00, 53.00	-18.00, 38.00	-3.77, 4.40	-0.05, 7.99	-2.59, 5.73
		Min, Max	-68.0, 125.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-10.1, 15.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	0.88 (7.826)	21.65 (7.503)		-0.14 (1.036)	3.10 (1.016)	
		95% CI	(-14.46, 16.22)	(6.95, 36.36)		(-2.17, 1.89)	(1.11, 5.09)	
		LS Mean Difference (SE)		20.78 (9.382)			3.24 (1.356)	
		95% CI		(2.39, 39.16)			(0.58, 5.90)	
		p-value		0.0268			0.0169	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Pain Medication Use at BL cat=No		N1	22	21	43	22	21	43
	Baseline	n	21	21	42	21	21	42
		Mean	403.71	378.05	390.88	55.27	53.08	54.17
		SD, SE	101.228, 22.090	120.219, 26.234	110.532, 17.055	14.740, 3.217	17.815, 3.887	16.187, 2.498
		Median	420.00	386.00	401.50	56.80	58.23	57.22
		Q1, Q3	364.00, 455.00	297.00, 477.00	335.00, 473.00	46.61, 61.34	42.49, 66.03	45.19, 66.00
		Min, Max	164.0, 615.0	78.0, 541.0	78.0, 615.0	24.7, 85.7	12.1, 82.4	12.1, 85.7

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Baseline						
		n	21	21	42	21	21	42
		Mean	403.71	378.05	390.88	55.27	53.08	54.17
		SD, SE	101.228, 22.090	120.219, 26.234	110.532, 17.055	14.740, 3.217	17.815, 3.887	16.187, 2.498
		Median	420.00	386.00	401.50	56.80	58.23	57.22
		Q1, Q3	364.00, 455.00	297.00, 477.00	335.00, 473.00	46.61, 61.34	42.49, 66.03	45.19, 66.00
		Min, Max	164.0, 615.0	78.0, 541.0	78.0, 615.0	24.7, 85.7	12.1, 82.4	12.1, 85.7
		Observed						
		n	21	21	42	21	21	42
		Mean	399.90	387.38	393.64	54.61	54.49	54.55
		SD, SE	102.155, 22.292	106.126, 23.159	103.076, 15.905	14.089, 3.074	16.223, 3.540	15.007, 2.316
		Median	420.00	409.00	412.00	56.34	56.94	56.86
		Q1, Q3	325.00, 467.00	329.00, 462.00	325.00, 467.00	46.46, 65.48	45.69, 67.38	45.69, 66.79
		Min, Max	175.0, 560.0	103.0, 525.0	103.0, 560.0	25.9, 78.2	15.9, 80.1	15.9, 80.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Change from Baseline						
		n	21	21	42	21	21	42
		Mean	-3.81	9.33	2.76	-0.66	1.41	0.37
		SD, SE	46.866, 10.227	46.980, 10.252	46.822, 7.225	6.366, 1.389	6.240, 1.362	6.314, 0.974
		Median	-4.00	11.00	-1.50	-0.46	1.43	-0.15
		Q1, Q3	-35.00, 13.00	-8.00, 25.00	-15.00, 25.00	-4.43, 1.71	-1.25, 3.88	-1.90, 3.88
		Min, Max	-95.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-14.5, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-20.05 (12.838)	-6.97 (10.065)		-2.65 (1.684)	-0.34 (1.356)	
		95% CI	(-45.21, 5.12)	(-26.69, 12.76)		(-5.95, 0.65)	(-3.00, 2.32)	
		LS Mean Difference (SE)		13.08 (13.476)			2.31 (1.782)	
		95% CI		(-13.33, 39.49)			(-1.18, 5.80)	
		p-value		0.3318			0.1950	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Baseline						
		n	20	21	41	20	21	41
		Mean	405.10	378.05	391.24	55.15	53.08	54.09
		SD, SE	103.653, 23.177	120.219, 26.234	111.880, 17.473	15.113, 3.379	17.815, 3.887	16.379, 2.558
		Median	425.50	386.00	417.00	56.51	58.23	56.80
		Q1, Q3	349.50, 455.00	297.00, 477.00	335.00, 473.00	46.58, 62.27	42.49, 66.03	45.19, 66.00
		Min, Max	164.0, 615.0	78.0, 541.0	78.0, 615.0	24.7, 85.7	12.1, 82.4	12.1, 85.7
		Observed						
		n	20	21	41	20	21	41
		Mean	407.35	401.90	404.56	55.44	56.70	56.08
		SD, SE	99.997, 22.360	114.297, 24.942	106.251, 16.594	14.095, 3.152	17.679, 3.858	15.845, 2.475
		Median	417.00	434.00	429.00	55.15	58.04	57.60
		Q1, Q3	364.00, 477.50	356.00, 478.00	360.00, 478.00	50.01, 67.37	44.77, 69.91	49.49, 69.91
		Min, Max	158.0, 540.0	125.0, 578.0	125.0, 578.0	23.9, 74.1	19.4, 84.4	19.4, 84.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Change from Baseline						
		n	20	21	41	20	21	41
		Mean	2.25	23.86	13.32	0.29	3.62	1.99
		SD, SE	50.841, 11.368	49.422, 10.785	50.682, 7.915	6.880, 1.538	7.007, 1.529	7.062, 1.103
		Median	2.00	7.00	7.00	0.35	0.96	0.96
		Q1, Q3	-27.00, 37.50	-4.00, 47.00	-6.00, 42.00	-3.59, 4.91	-0.51, 7.31	-0.86, 5.57
		Min, Max	-109.0, 99.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 12.4	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-17.52 (13.031)	7.56 (10.614)		-2.25 (1.728)	1.87 (1.539)	
		95% CI	(-43.06, 8.02)	(-13.25, 28.36)		(-5.64, 1.14)	(-1.14, 4.89)	
		LS Mean Difference (SE)		25.07 (15.092)			4.12 (2.124)	
		95% CI		(-4.51, 54.65)			(-0.04, 8.28)	
		p-value		0.0966			0.0524	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.12

Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes		N1	13	17	30	13	17	30
	Baseline	n	13	17	30	13	17	30
		Mean	380.23	292.82	330.70	55.93	43.25	48.75
		SD, SE	113.619, 31.512	100.148, 24.289	113.208, 20.669	17.416, 4.830	15.200, 3.686	17.140, 3.129
		Median	353.00	312.00	336.00	53.01	44.79	48.58
		Q1, Q3	312.00, 463.00	247.00, 354.00	274.00, 405.00	42.95, 68.63	36.52, 53.65	38.96, 57.76
		Min, Max	160.0, 542.0	55.0, 450.0	55.0, 542.0	24.4, 88.4	7.6, 66.6	7.6, 88.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline						
		n	13	16	29	13	16	29
		Mean	380.23	286.63	328.59	55.93	42.50	48.52
		SD, SE	113.619, 31.512	100.007, 25.002	114.608, 21.282	17.416, 4.830	15.363, 3.841	17.397, 3.231
		Median	353.00	295.00	331.00	53.01	43.49	48.13
		Q1, Q3	312.00, 463.00	231.50, 350.50	274.00, 405.00	42.95, 68.63	33.83, 52.85	38.96, 57.76
		Min, Max	160.0, 542.0	55.0, 450.0	55.0, 542.0	24.4, 88.4	7.6, 66.6	7.6, 88.4
		Observed						
		n	13	16	29	13	16	29
		Mean	374.85	309.56	338.83	55.14	46.03	50.11
		SD, SE	102.432, 28.410	95.481, 23.870	102.335, 19.003	15.791, 4.380	15.044, 3.761	15.792, 2.932
		Median	365.00	340.00	352.00	50.37	48.29	49.25
		Q1, Q3	300.00, 453.00	264.50, 361.00	289.00, 405.00	45.52, 71.35	39.07, 55.35	43.48, 59.00
		Min, Max	170.0, 524.0	80.0, 440.0	80.0, 524.0	26.0, 81.8	11.1, 67.7	11.1, 81.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline						
		n	13	16	29	13	16	29
		Mean	-5.38	22.94	10.24	-0.80	3.53	1.59
		SD, SE	44.601, 12.370	52.407, 13.102	50.292, 9.339	6.236, 1.730	8.198, 2.050	7.580, 1.408
		Median	0.00	19.50	10.00	0.04	2.62	1.55
		Q1, Q3	-40.00, 18.00	-2.00, 44.00	-15.00, 26.00	-6.53, 2.74	-0.28, 7.00	-2.09, 4.03
		Min, Max	-64.0, 93.0	-92.0, 155.0	-92.0, 155.0	-9.5, 11.7	-14.4, 24.6	-14.4, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	0.17 (10.739)	12.52 (12.183)		-0.01 (1.520)	2.09 (1.955)	
		95% CI	(-20.87, 21.22)	(-11.35, 36.40)		(-2.99, 2.97)	(-1.74, 5.92)	
		LS Mean Difference (SE)		12.35 (15.572)			2.10 (2.324)	
		95% CI		(-18.17, 42.87)			(-2.45, 6.66)	
		p-value		0.4278			0.3660	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline						
		n	13	16	29	13	16	29
		Mean	380.23	297.63	334.66	55.93	44.14	49.43
		SD, SE	113.619, 31.512	101.391, 25.348	113.083, 20.999	17.416, 4.830	15.237, 3.809	17.029, 3.162
		Median	353.00	321.50	341.00	53.01	45.64	49.03
		Q1, Q3	312.00, 463.00	255.00, 357.00	278.00, 405.00	42.95, 68.63	36.66, 54.31	41.53, 57.76
		Min, Max	160.0, 542.0	55.0, 450.0	55.0, 542.0	24.4, 88.4	7.6, 66.6	7.6, 88.4
		Observed						
		n	13	16	29	13	16	29
		Mean	370.46	322.81	344.17	54.35	47.94	50.82
		SD, SE	108.794, 30.174	110.703, 27.676	110.542, 20.527	15.855, 4.397	16.611, 4.153	16.312, 3.029
		Median	370.00	345.50	357.00	54.66	49.93	52.75
		Q1, Q3	300.00, 437.00	295.50, 380.50	300.00, 420.00	45.66, 63.82	42.64, 56.51	44.78, 59.36
		Min, Max	156.0, 550.0	100.0, 522.0	100.0, 550.0	23.9, 82.9	13.8, 76.2	13.8, 82.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline						
		n	13	16	29	13	16	29
		Mean	-9.77	25.19	9.52	-1.58	3.80	1.39
		SD, SE	49.920, 13.845	63.743, 15.936	59.647, 11.076	6.708, 1.860	9.618, 2.404	8.732, 1.622
		Median	-23.00	28.00	13.00	-3.69	4.18	2.27
		Q1, Q3	-43.00, 8.00	10.50, 62.00	-34.00, 38.00	-6.25, 1.23	1.81, 8.71	-4.99, 5.83
		Min, Max	-62.0, 125.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-8.5, 15.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-4.21 (13.480)	16.25 (16.683)		-0.80 (1.795)	2.57 (2.511)	
		95% CI	(-30.63, 22.21)	(-16.45, 48.95)		(-4.31, 2.72)	(-2.35, 7.49)	
		LS Mean Difference (SE)		20.46 (21.206)			3.37 (2.990)	
		95% CI		(-21.11, 62.02)			(-2.49, 9.23)	
		p-value		0.3347			0.2601	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No		N1	53	51	104	53	51	104
	Baseline	n	52	49	101	52	49	101
		Mean	364.21	376.86	370.35	51.33	53.92	52.58
		SD, SE	101.633, 14.094	105.122, 15.017	103.017, 10.251	14.246, 1.976	15.209, 2.173	14.705, 1.463
		Median	370.00	358.00	366.00	52.24	52.10	52.10
		Q1, Q3	290.00, 437.00	320.00, 470.00	300.00, 444.00	40.48, 60.13	44.69, 63.81	42.49, 62.10
		Min, Max	160.0, 615.0	78.0, 643.0	78.0, 643.0	23.1, 85.7	12.1, 92.4	12.1, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Baseline						
		n	51	47	98	51	47	98
		Mean	365.88	377.23	371.33	51.55	53.94	52.69
		SD, SE	101.920, 14.272	106.898, 15.593	103.952, 10.501	14.297, 2.002	15.449, 2.253	14.832, 1.498
		Median	371.00	358.00	366.50	52.53	52.10	52.31
		Q1, Q3	291.00, 440.00	308.00, 472.00	300.00, 446.00	40.76, 60.25	43.86, 66.00	42.49, 62.20
		Min, Max	160.0, 615.0	78.0, 643.0	78.0, 643.0	23.1, 85.7	12.1, 92.4	12.1, 92.4
		Observed						
		n	51	47	98	51	47	98
		Mean	369.92	393.38	381.17	52.09	56.33	54.13
		SD, SE	99.839, 13.980	101.568, 14.815	100.842, 10.187	13.679, 1.915	14.820, 2.162	14.323, 1.447
		Median	375.00	395.00	381.00	51.48	56.79	53.91
		Q1, Q3	304.00, 440.00	318.00, 462.00	313.00, 443.00	43.13, 61.57	45.69, 67.38	44.49, 65.00
		Min, Max	175.0, 600.0	103.0, 660.0	103.0, 660.0	25.3, 84.6	15.9, 94.9	15.9, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Change from Baseline						
		n	51	47	98	51	47	98
		Mean	4.04	16.15	9.85	0.54	2.39	1.43
		SD, SE	39.260, 5.497	38.349, 5.594	39.101, 3.950	5.487, 0.768	5.256, 0.767	5.430, 0.548
		Median	-2.00	11.00	5.00	-0.20	1.51	0.76
		Q1, Q3	-15.00, 35.00	-3.00, 37.00	-9.00, 36.00	-2.07, 4.75	-0.37, 5.71	-1.25, 4.75
		Min, Max	-95.0, 132.0	-136.0, 93.0	-136.0, 132.0	-14.5, 16.4	-16.8, 12.2	-16.8, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-2.92 (8.041)	11.94 (7.105)		-0.62 (1.070)	1.73 (0.940)	
		95% CI	(-18.68, 12.84)	(-1.98, 25.87)		(-2.72, 1.48)	(-0.11, 3.57)	
		LS Mean Difference (SE)		14.87 (7.401)			2.35 (1.031)	
		95% CI		(0.36, 29.37)			(0.33, 4.37)	
		p-value		0.0446			0.0228	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Baseline						
		n	51	48	99	51	48	99
		Mean	363.98	378.04	370.80	51.20	54.09	52.60
		SD, SE	102.630, 14.371	105.903, 15.286	103.936, 10.446	14.360, 2.011	15.321, 2.211	14.829, 1.490
		Median	369.00	359.00	366.00	51.95	53.29	52.10
		Q1, Q3	289.00, 440.00	314.00, 471.00	300.00, 446.00	40.19, 60.25	44.27, 64.91	42.30, 62.20
		Min, Max	160.0, 615.0	78.0, 643.0	78.0, 643.0	23.1, 85.7	12.1, 92.4	12.1, 92.4
		Observed						
		n	51	48	99	51	48	99
		Mean	369.18	400.73	384.47	51.93	57.53	54.65
		SD, SE	103.085, 14.435	102.737, 14.829	103.610, 10.413	14.041, 1.966	15.185, 2.192	14.801, 1.488
		Median	367.00	400.50	388.00	50.91	57.84	54.74
		Q1, Q3	305.00, 434.00	334.50, 478.00	319.00, 461.00	43.12, 60.74	46.74, 68.94	45.51, 64.94
		Min, Max	158.0, 617.0	125.0, 619.0	125.0, 619.0	23.9, 85.2	19.4, 89.1	19.4, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Opioid Pain Medication Use at Baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Change from Baseline						
		n	51	48	99	51	48	99
		Mean	5.20	22.69	13.68	0.73	3.43	2.04
		SD, SE	40.747, 5.706	42.455, 6.128	42.293, 4.251	5.646, 0.791	6.066, 0.875	5.979, 0.601
		Median	8.00	17.50	12.00	1.22	2.51	1.54
		Q1, Q3	-19.00, 34.00	-4.50, 47.00	-12.00, 40.00	-2.65, 4.48	-0.55, 7.22	-1.46, 5.57
		Min, Max	-109.0, 99.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 12.4	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-2.72 (8.060)	17.99 (7.150)		-0.58 (1.074)	2.70 (0.991)	
		95% CI	(-18.52, 13.08)	(3.97, 32.00)		(-2.68, 1.53)	(0.76, 4.64)	
		LS Mean Difference (SE)		20.70 (8.145)			3.28 (1.155)	
		95% CI		(4.74, 36.67)			(1.01, 5.54)	
		p-value		0.0110			0.0045	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.14

Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes		N1	38	32	70	38	32	70
	Baseline	n	38	31	69	38	31	69
		Mean	338.95	359.52	348.19	48.07	51.35	49.54
		SD, SE	90.771, 14.725	104.289, 18.731	96.891, 11.664	13.122, 2.129	15.478, 2.780	14.215, 1.711
		Median	330.50	347.00	335.00	46.56	48.13	46.90
		Q1, Q3	279.00, 396.00	297.00, 457.00	289.00, 423.00	40.01, 59.75	42.19, 62.54	40.76, 61.18
		Min, Max	160.0, 517.0	78.0, 541.0	78.0, 541.0	23.1, 76.5	12.1, 82.4	12.1, 82.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Baseline						
		n	37	29	66	37	29	66
		Mean	340.57	358.93	348.64	48.29	51.20	49.57
		SD, SE	91.465, 15.037	107.159, 19.899	98.307, 12.101	13.233, 2.175	15.871, 2.947	14.409, 1.774
		Median	335.00	347.00	335.00	46.56	48.13	46.95
		Q1, Q3	289.00, 396.00	297.00, 457.00	289.00, 431.00	40.19, 59.75	42.19, 62.54	40.76, 61.18
		Min, Max	160.0, 517.0	78.0, 541.0	78.0, 541.0	23.1, 76.5	12.1, 82.4	12.1, 82.4
		Observed						
		n	37	29	66	37	29	66
		Mean	351.14	382.52	364.92	49.76	54.55	51.86
		SD, SE	87.489, 14.383	105.635, 19.616	96.398, 11.866	12.252, 2.014	15.342, 2.849	13.794, 1.698
		Median	348.00	381.00	363.50	49.09	54.99	50.95
		Q1, Q3	294.00, 405.00	328.00, 462.00	304.00, 443.00	43.10, 60.96	44.91, 66.79	43.49, 61.74
		Min, Max	175.0, 490.0	103.0, 535.0	103.0, 535.0	25.3, 71.4	15.9, 80.1	15.9, 80.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline						
		n	37	29	66	37	29	66
		Mean	10.57	23.59	16.29	1.47	3.35	2.30
		SD, SE	39.411, 6.479	31.246, 5.802	36.376, 4.478	5.277, 0.868	4.315, 0.801	4.933, 0.607
		Median	1.00	21.00	16.50	0.23	2.83	2.37
		Q1, Q3	-10.00, 35.00	-3.00, 43.00	-7.00, 36.00	-1.35, 4.75	-0.36, 5.97	-0.91, 5.75
		Min, Max	-64.0, 132.0	-19.0, 93.0	-64.0, 132.0	-8.7, 16.4	-2.8, 12.8	-8.7, 16.4
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	2.37 (10.143)	18.15 (7.477)		0.17 (1.270)	2.53 (0.978)	
		95% CI	(-17.51, 22.25)	(3.49, 32.80)		(-2.32, 2.66)	(0.61, 4.44)	
		LS Mean Difference (SE)		15.78 (9.016)			2.36 (1.168)	
		95% CI		(-1.90, 33.45)			(0.07, 4.65)	
		p-value		0.0802			0.0436	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Baseline						
		n	38	29	67	38	29	67
		Mean	338.95	365.83	350.58	48.07	52.31	49.91
		SD, SE	90.771, 14.725	104.021, 19.316	96.900, 11.838	13.122, 2.129	15.389, 2.858	14.194, 1.734
		Median	330.50	347.00	335.00	46.56	49.97	46.99
		Q1, Q3	279.00, 396.00	308.00, 457.00	289.00, 431.00	40.01, 59.75	42.49, 62.54	40.76, 61.34
		Min, Max	160.0, 517.0	78.0, 541.0	78.0, 541.0	23.1, 76.5	12.1, 82.4	12.1, 82.4
		Observed						
		n	38	29	67	38	29	67
		Mean	345.21	393.79	366.24	48.90	56.35	52.12
		SD, SE	92.196, 14.956	111.385, 20.684	103.038, 12.588	12.619, 2.047	16.197, 3.008	14.644, 1.789
		Median	343.50	388.00	364.00	49.07	57.64	50.91
		Q1, Q3	286.00, 420.00	320.00, 478.00	302.00, 443.00	40.36, 58.96	46.47, 65.54	43.12, 62.39
		Min, Max	158.0, 533.0	125.0, 587.0	125.0, 587.0	23.9, 72.1	19.4, 86.8	19.4, 86.8

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline						
		n	38	29	67	38	29	67
		Mean	6.26	27.97	15.66	0.82	4.04	2.22
		SD, SE	42.424, 6.882	55.390, 10.286	49.274, 6.020	5.715, 0.927	8.047, 1.494	6.954, 0.850
		Median	5.50	25.00	12.00	0.85	3.76	2.03
		Q1, Q3	-28.00, 31.00	-3.00, 66.00	-16.00, 40.00	-3.85, 4.36	-0.28, 10.00	-2.10, 5.73
		Min, Max	-68.0, 125.0	-147.0, 140.0	-147.0, 140.0	-9.4, 15.7	-22.0, 20.6	-22.0, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-1.60 (9.972)	21.15 (11.701)		-0.44 (1.262)	3.06 (1.656)	
		95% CI	(-21.14, 17.95)	(-1.78, 44.09)		(-2.91, 2.03)	(-0.19, 6.30)	
		LS Mean Difference (SE)		22.75 (12.940)			3.50 (1.783)	
		95% CI		(-2.61, 48.12)			(0.00, 6.99)	
		p-value		0.0787			0.0497	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No		N1	28	36	64	28	36	64
	Baseline	n	27	35	62	27	35	62
		Mean	407.48	351.40	375.82	58.12	51.02	54.11
		SD, SE	108.374, 20.857	115.384, 19.503	114.946, 14.598	15.500, 2.983	16.312, 2.757	16.227, 2.061
		Median	405.00	351.00	375.00	57.65	52.10	54.60
		Q1, Q3	364.00, 486.00	278.00, 417.00	307.00, 450.00	51.90, 69.56	42.80, 63.76	44.94, 65.52
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	24.4, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Baseline						
		n	27	34	61	27	34	61
		Mean	407.48	350.21	375.56	58.12	50.89	54.09
		SD, SE	108.374, 20.857	116.899, 20.048	115.881, 14.837	15.500, 2.983	16.540, 2.837	16.361, 2.095
		Median	405.00	346.50	374.00	57.65	52.05	54.48
		Q1, Q3	364.00, 486.00	278.00, 417.00	307.00, 450.00	51.90, 69.56	42.80, 63.76	44.94, 65.52
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	24.4, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	27	34	61	27	34	61
		Mean	398.04	363.21	378.62	56.75	53.00	54.66
		SD, SE	110.011, 21.172	106.866, 18.327	108.765, 13.926	15.537, 2.990	15.704, 2.693	15.613, 1.999
		Median	392.00	366.50	377.00	53.75	53.49	53.75
		Q1, Q3	320.00, 474.00	310.00, 417.00	318.00, 440.00	46.46, 71.35	45.33, 64.13	45.37, 65.48
		Min, Max	170.0, 600.0	80.0, 660.0	80.0, 660.0	26.0, 84.6	11.1, 94.9	11.1, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Change from Baseline						
		n	27	34	61	27	34	61
		Mean	-9.44	13.00	3.07	-1.37	2.11	0.57
		SD, SE	39.070, 7.519	49.331, 8.460	46.111, 5.904	5.758, 1.108	7.280, 1.249	6.824, 0.874
		Median	-8.00	9.00	4.00	-0.96	1.34	0.63
		Q1, Q3	-35.00, 10.00	-4.00, 37.00	-15.00, 25.00	-4.74, 1.55	-0.51, 5.71	-1.90, 3.46
		Min, Max	-95.0, 84.0	-136.0, 155.0	-136.0, 155.0	-14.5, 11.9	-16.8, 24.6	-16.8, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-10.03 (10.854)	3.21 (11.463)		-1.68 (1.580)	0.59 (1.644)	
		95% CI	(-31.31, 11.24)	(-19.25, 25.68)		(-4.78, 1.41)	(-2.64, 3.81)	
		LS Mean Difference (SE)		13.25 (10.881)			2.27 (1.564)	
		95% CI		(-8.08, 34.57)			(-0.79, 5.33)	
		p-value		0.2234			0.1466	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Baseline						
		n	26	35	61	26	35	61
		Mean	408.69	351.40	375.82	58.14	51.02	54.05
		SD, SE	110.334, 21.638	115.384, 19.503	115.900, 14.839	15.807, 3.100	16.312, 2.757	16.355, 2.094
		Median	408.50	351.00	374.00	57.49	52.10	54.48
		Q1, Q3	364.00, 486.00	278.00, 417.00	307.00, 450.00	51.90, 69.56	42.80, 63.76	44.94, 65.52
		Min, Max	160.0, 615.0	55.0, 643.0	55.0, 643.0	24.4, 88.4	7.6, 92.4	7.6, 92.4
		Observed						
		n	26	35	61	26	35	61
		Mean	404.85	370.86	385.34	57.58	54.12	55.59
		SD, SE	110.267, 21.625	108.062, 18.266	109.410, 14.009	15.335, 3.007	15.954, 2.697	15.659, 2.005
		Median	402.50	361.00	382.00	57.18	55.92	55.98
		Q1, Q3	337.00, 497.00	314.00, 448.00	321.00, 452.00	49.35, 70.04	46.23, 66.46	47.03, 66.46
		Min, Max	156.0, 617.0	100.0, 619.0	100.0, 619.0	23.9, 85.2	13.8, 89.1	13.8, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
Active fractures and pseudo-fractures at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Change from Baseline						
		n	26	35	61	26	35	61
		Mean	-3.85	19.46	9.52	-0.56	3.10	1.54
		SD, SE	43.391, 8.510	41.545, 7.022	43.561, 5.577	6.167, 1.209	6.162, 1.042	6.379, 0.817
		Median	-3.50	16.00	11.00	-0.34	2.64	1.49
		Q1, Q3	-24.00, 28.00	-5.00, 45.00	-16.00, 40.00	-3.69, 4.43	-0.59, 6.64	-2.20, 5.57
		Min, Max	-109.0, 61.0	-82.0, 138.0	-109.0, 138.0	-15.1, 8.5	-10.0, 21.9	-15.1, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-6.14 (10.813)	10.69 (9.636)		-1.15 (1.562)	1.72 (1.379)	
		95% CI	(-27.33, 15.05)	(-8.20, 29.58)		(-4.21, 1.91)	(-0.98, 4.43)	
		LS Mean Difference (SE)		16.83 (10.131)			2.87 (1.444)	
		95% CI		(-3.03, 36.69)			(0.04, 5.70)	
		p-value		0.0967			0.0467	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
6MWT score at BL = High		N1	29	37	66	29	37	66
	Baseline	n	29	37	66	29	37	66
		Mean	275.41	280.62	278.33	39.14	40.85	40.10
		SD, SE	55.075, 10.227	73.541, 12.090	65.641, 8.080	7.878, 1.463	11.117, 1.828	9.794, 1.206
		Median	289.00	307.00	293.50	40.19	43.16	41.80
		Q1, Q3	246.00, 312.00	247.00, 334.00	246.00, 333.00	34.72, 44.94	36.52, 48.13	34.97, 46.61
		Min, Max	160.0, 353.0	55.0, 354.0	55.0, 354.0	23.1, 53.0	7.6, 54.7	7.6, 54.7

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
6MWT score at BL = High	Week 12	Baseline						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	275.29	279.53	277.67	39.10	40.72	40.01
		SD, SE	56.081, 10.598	74.278, 12.380	66.464, 8.308	8.021, 1.516	11.245, 1.874	9.923, 1.240
		Median	289.00	303.50	293.50	40.48	42.98	41.80
		Q1, Q3	243.00, 313.50	244.00, 334.00	243.50, 333.50	34.23, 45.13	35.75, 49.05	34.84, 46.75
		Min, Max	160.0, 353.0	55.0, 354.0	55.0, 354.0	23.1, 53.0	7.6, 54.7	7.6, 54.7
		Observed						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	293.50	308.11	301.72	41.60	45.00	43.51
		SD, SE	70.460, 13.316	80.386, 13.398	75.967, 9.496	9.069, 1.714	12.441, 2.074	11.141, 1.393
		Median	297.00	320.50	311.00	43.22	45.53	44.70
		Q1, Q3	250.50, 327.00	266.00, 361.00	254.00, 352.50	37.25, 46.83	38.69, 54.32	37.91, 51.44
		Min, Max	170.0, 467.0	80.0, 425.0	80.0, 467.0	25.3, 58.0	11.1, 66.0	11.1, 66.0

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
6MWT score at BL = High	Week 12	Change from Baseline						
		n	28	36	64	28	36	64
		Mean	18.21	28.58	24.05	2.49	4.27	3.50
		SD, SE	39.108, 7.391	40.456, 6.743	39.895, 4.987	5.214, 0.985	6.213, 1.035	5.821, 0.728
		Median	14.00	21.50	17.00	2.01	3.02	2.46
		Q1, Q3	-9.50, 41.00	7.00, 46.00	0.00, 44.50	-1.29, 6.07	1.03, 7.20	0.05, 6.58
		Min, Max	-63.0, 132.0	-92.0, 155.0	-92.0, 155.0	-9.5, 16.4	-14.4, 24.6	-14.4, 24.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	18.70 (15.515)	30.62 (13.272)		2.25 (1.991)	4.38 (1.790)	
		95% CI	(-11.71, 49.11)	(4.60, 56.63)		(-1.65, 6.15)	(0.87, 7.88)	
		LS Mean Difference (SE)		11.91 (10.545)			2.13 (1.514)	
		95% CI		(-8.75, 32.58)			(-0.84, 5.09)	
		p-value		0.2585			0.1603	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
6MWT score at BL = High	Week 24	Baseline						
		n	29	35	64	29	35	64
		Mean	275.41	281.34	278.66	39.14	41.06	40.19
		SD, SE	55.075, 10.227	74.548, 12.601	66.001, 8.250	7.878, 1.463	11.227, 1.898	9.826, 1.228
		Median	289.00	307.00	293.50	40.19	43.16	41.80
		Q1, Q3	246.00, 312.00	247.00, 334.00	246.50, 333.50	34.72, 44.94	36.52, 49.97	35.10, 46.75
		Min, Max	160.0, 353.0	55.0, 354.0	55.0, 354.0	23.1, 53.0	7.6, 54.7	7.6, 54.7
		Observed						
		n	29	35	64	29	35	64
		Mean	289.31	310.43	300.86	41.00	45.44	43.43
		SD, SE	73.955, 13.733	83.867, 14.176	79.618, 9.952	9.485, 1.761	12.835, 2.169	11.569, 1.446
		Median	300.00	321.00	315.50	42.46	46.85	45.70
		Q1, Q3	244.00, 337.00	268.00, 361.00	253.00, 358.50	35.28, 48.03	39.13, 55.30	36.17, 51.53
		Min, Max	156.0, 437.0	100.0, 436.0	100.0, 437.0	23.9, 54.9	13.8, 69.9	13.8, 69.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
6MWT score at BL = High	Week 24	Change from Baseline						
		n	29	35	64	29	35	64
		Mean	13.90	29.09	22.20	1.87	4.38	3.24
		SD, SE	37.247, 6.917	48.134, 8.136	43.875, 5.484	4.930, 0.915	7.257, 1.227	6.389, 0.799
		Median	8.00	28.00	16.00	1.33	3.97	2.43
		Q1, Q3	-6.00, 28.00	7.00, 55.00	-1.00, 45.50	-0.86, 4.43	1.12, 8.75	-0.07, 6.68
		Min, Max	-49.0, 125.0	-147.0, 138.0	-147.0, 138.0	-7.3, 15.7	-22.0, 21.9	-22.0, 21.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	15.21 (14.605)	30.35 (14.474)		1.74 (1.873)	4.38 (1.972)	
		95% CI	(-13.41, 43.84)	(1.99, 58.72)		(-1.93, 5.41)	(0.52, 8.25)	
		LS Mean Difference (SE)		15.14 (11.265)			2.65 (1.604)	
		95% CI		(-6.94, 37.22)			(-0.50, 5.79)	
		p-value		0.1789			0.0990	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
6MWT score at BL = Low		N1	36	30	66	36	30	66
	Baseline	n	36	29	65	36	29	65
		Mean	441.53	450.38	445.48	62.81	64.34	63.49
		SD, SE	66.813, 11.135	64.593, 11.995	65.469, 8.120	9.960, 1.660	10.036, 1.864	9.945, 1.233
		Median	432.50	450.00	438.00	60.13	63.81	62.10
		Q1, Q3	379.50, 479.00	411.00, 483.00	392.00, 483.00	56.36, 69.10	60.37, 67.89	57.65, 68.63
		Min, Max	364.0, 615.0	358.0, 643.0	358.0, 643.0	46.6, 88.4	44.7, 92.4	44.7, 92.4

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
6MWT score at BL = Low	Week 12	Baseline						
		n	36	27	63	36	27	63
		Mean	441.53	453.81	446.79	62.81	64.78	63.65
		SD, SE	66.813, 11.135	65.608, 12.626	66.050, 8.322	9.960, 1.660	10.239, 1.970	10.046, 1.266
		Median	432.50	457.00	440.00	60.13	65.52	62.20
		Q1, Q3	379.50, 479.00	411.00, 486.00	386.00, 486.00	56.36, 69.10	60.37, 69.02	57.65, 69.02
		Min, Max	364.0, 615.0	358.0, 643.0	358.0, 643.0	46.6, 88.4	44.7, 92.4	44.7, 92.4
		Observed						
		n	36	27	63	36	27	63
		Mean	431.14	457.41	442.40	61.35	65.34	63.06
		SD, SE	74.092, 12.349	69.363, 13.349	72.721, 9.162	10.795, 1.799	10.677, 2.055	10.842, 1.366
		Median	438.50	442.00	440.00	61.27	66.79	63.43
		Q1, Q3	381.50, 471.50	409.00, 500.00	386.00, 490.00	51.29, 69.03	58.67, 69.92	54.87, 69.11
		Min, Max	281.0, 600.0	356.0, 660.0	281.0, 660.0	43.1, 84.6	46.1, 94.9	43.1, 94.9

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
6MWT score at BL = Low	Week 12	Change from Baseline						
		n	36	27	63	36	27	63
		Mean	-10.39	3.59	-4.40	-1.46	0.56	-0.59
		SD, SE	36.908, 6.151	40.420, 7.779	38.765, 4.884	5.373, 0.895	5.301, 1.020	5.394, 0.680
		Median	-6.50	3.00	-3.00	-0.90	0.55	-0.37
		Q1, Q3	-37.50, 8.50	-10.00, 24.00	-29.00, 18.00	-5.54, 1.17	-1.39, 3.56	-4.09, 2.74
		Min, Max	-95.0, 84.0	-136.0, 84.0	-136.0, 84.0	-14.5, 11.9	-16.8, 10.5	-16.8, 11.9
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-16.25 (8.317)	0.67 (10.045)		-2.80 (1.173)	-0.23 (1.277)	
		95% CI	(-32.55, 0.05)	(-19.01, 20.36)		(-5.10, -0.50)	(-2.73, 2.28)	
		LS Mean Difference (SE)		16.92 (9.815)			2.57 (1.393)	
		95% CI		(-2.32, 36.16)			(-0.16, 5.30)	
		p-value		0.0847			0.0647	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
6MWT score at BL = Low	Week 24	Baseline						
		n	35	29	64	35	29	64
		Mean	443.40	450.38	446.56	62.96	64.34	63.58
		SD, SE	66.823, 11.295	64.593, 11.995	65.395, 8.174	10.065, 1.701	10.036, 1.864	9.996, 1.249
		Median	434.00	450.00	439.00	60.25	63.81	62.15
		Q1, Q3	380.00, 486.00	411.00, 483.00	393.00, 484.50	56.21, 69.56	60.37, 67.89	57.28, 68.83
		Min, Max	364.0, 615.0	358.0, 643.0	358.0, 643.0	46.6, 88.4	44.7, 92.4	44.7, 92.4
		Observed						
		n	35	29	64	35	29	64
		Mean	435.83	466.72	449.83	61.89	66.84	64.13
		SD, SE	72.714, 12.291	67.135, 12.467	71.393, 8.924	10.145, 1.715	10.715, 1.990	10.618, 1.327
		Median	420.00	468.00	450.00	60.74	66.46	63.62
		Q1, Q3	390.00, 480.00	413.00, 506.00	400.00, 497.50	54.67, 70.04	59.36, 70.68	56.41, 70.58
		Min, Max	310.0, 617.0	356.0, 619.0	310.0, 619.0	45.5, 85.2	44.8, 89.1	44.8, 89.1

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 5.2.7.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline in distance traveled and percent predicted of the distance traveled during 6 minutes (meters)
Primary Analysis Set_24 Weeks Analysis - Excluding subject 139-305 for incorrect baseline measurement
6MWT at baseline

			6MWT Total Distance Walked (meters)			6MWT Percent Predicted Distance		
Subgroup	**Visit**	**Statistics**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**	**Placebo (N=66)**	**KRN23 (N=67)**	**Total (N=133)**
6MWT score at BL = Low	Week 24	Change from Baseline						
		n	35	29	64	35	29	64
		Mean	-7.57	16.34	3.27	-1.07	2.50	0.55
		SD, SE	45.077, 7.619	47.954, 8.905	47.567, 5.946	6.351, 1.074	6.738, 1.251	6.719, 0.840
		Median	-4.00	13.00	-3.00	-0.41	2.18	-0.28
		Q1, Q3	-43.00, 31.00	-13.00, 31.00	-30.00, 31.00	-6.25, 4.36	-1.71, 4.47	-4.24, 4.43
		Min, Max	-109.0, 87.0	-82.0, 140.0	-109.0, 140.0	-15.1, 11.9	-10.0, 20.6	-15.1, 20.6
		GEE Estimates						
		LS Mean (SE)	-14.75 (8.813)	13.25 (10.201)		-2.61 (1.232)	1.67 (1.368)	
		95% CI	(-32.02, 2.53)	(-6.74, 33.24)		(-5.03, -0.20)	(-1.01, 4.35)	
		LS Mean Difference (SE)		28.00 (11.696)			4.28 (1.674)	
		95% CI		(5.07, 50.92)			(1.00, 7.56)	
		p-value		0.0167			0.0105	

6MWT = Six Minute Walk Test.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for each 6MWT endpoint as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of each 6MWT endpoint as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADWALK.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-walk-dist.sas

Table 2.2.2.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6		N_1	27	17	44
	Baseline	n	27	17	44
		Mean	54.17	50.74	52.84
		SD, SE	22.734, 4.375	14.968, 3.630	19.968, 3.010
		Median	62.50	50.00	50.00
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 75.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment, visit by actual randomization stratification, treatment by actual randomization stratification and treatment by actual randomization stratification by visit as fixed factors, and baseline of WOMAC stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	54.17	50.74	52.84
		SD, SE	22.734, 4.375	14.968, 3.630	19.968, 3.010
		Median	62.50	50.00	50.00
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 75.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	49.54	33.82	43.47
		SD, SE	19.452, 3.744	18.095, 4.389	20.261, 3.055
		Median	50.00	37.50	37.50
		Q1, Q3	37.50, 62.50	25.00, 50.00	31.25, 62.50
		Min, Max	0.0, 87.5	0.0, 62.5	0.0, 87.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment, visit by actual randomization stratification, treatment by actual randomization stratification and treatment by actual randomization stratification by visit as fixed factors, and baseline of WOMAC stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-4.63	-16.91	-9.38
		SD, SE	17.386, 3.346	21.168, 5.134	19.649, 2.962
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 0.00	-25.00, -12.50	-25.00, 0.00
		Min, Max	-37.5, 37.5	-50.0, 25.0	-50.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-6.62 (2.566)	-21.60 (4.115)	
		95% CI	(-11.65, -1.59)	(-29.67, -13.53)	
		LS Mean Difference (SE)		-14.98 (4.779)	
		95% CI		(-5.61, -24.34)	
		p-value		0.0017	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment, visit by actual randomization stratification, treatment by actual randomization stratification and treatment by actual randomization stratification by visit as fixed factors, and baseline of WOMAC stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	54.17	50.74	52.84
		SD, SE	22.734, 4.375	14.968, 3.630	19.968, 3.010
		Median	62.50	50.00	50.00
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 75.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	51.85	42.65	48.30
		SD, SE	16.879, 3.248	15.970, 3.873	16.962, 2.557
		Median	50.00	50.00	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	25.00, 50.00	37.50, 62.50
		Min, Max	12.5, 87.5	12.5, 62.5	12.5, 87.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment, visit by actual randomization stratification, treatment by actual randomization stratification and treatment by actual randomization stratification by visit as fixed factors, and baseline of WOMAC stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-2.31	-8.09	-4.55
		SD, SE	19.001, 3.657	23.361, 5.666	20.723, 3.124
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 0.00	-12.50, 0.00	-12.50, 0.00
		Min, Max	-37.5, 62.5	-50.0, 25.0	-50.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-4.31 (2.339)	-12.78 (3.893)	
		95% CI	(-8.89, 0.28)	(-20.41, -5.15)	
		LS Mean Difference (SE)		-8.47 (4.226)	
		95% CI		(-0.19, -16.75)	
		p-value		0.0451	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment, visit by actual randomization stratification, treatment by actual randomization stratification and treatment by actual randomization stratification by visit as fixed factors, and baseline of WOMAC stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6		N_1	39	51	90
	Baseline	n	39	51	90
		Mean	66.35	69.36	68.06
		SD, SE	17.944, 2.873	19.735, 2.763	18.935, 1.996
		Median	62.50	75.00	68.75
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 87.50	62.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment, visit by actual randomization stratification, treatment by actual randomization stratification and treatment by actual randomization stratification by visit as fixed factors, and baseline of WOMAC stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	66.35	69.36	68.06
		SD, SE	17.944, 2.873	19.735, 2.763	18.935, 1.996
		Median	62.50	75.00	68.75
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 87.50	62.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	39	51	90
		Mean	66.03	61.03	63.19
		SD, SE	17.194, 2.753	24.322, 3.406	21.558, 2.272
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	37.5, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment, visit by actual randomization stratification, treatment by actual randomization stratification and treatment by actual randomization stratification by visit as fixed factors, and baseline of WOMAC stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	-0.32	-8.33	-4.86
		SD, SE	18.020, 2.886	23.408, 3.278	21.504, 2.267
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 12.50	-25.00, 12.50
		Min, Max	-37.5, 37.5	-75.0, 37.5	-75.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.34 (3.230)	-2.96 (3.390)	
		95% CI	(-2.99, 9.67)	(-9.60, 3.69)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.30 (3.889)	
		95% CI		(1.32, -13.92)	
		p-value		0.1052	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment, visit by actual randomization stratification, treatment by actual randomization stratification and treatment by actual randomization stratification by visit as fixed factors, and baseline of WOMAC stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	38	50	88
		Mean	66.12	69.00	67.76
		SD, SE	18.128, 2.941	19.763, 2.795	19.021, 2.028
		Median	62.50	75.00	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 75.00	62.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	38	50	88
		Mean	66.45	57.50	61.36
		SD, SE	23.086, 3.745	20.977, 2.967	22.235, 2.370
		Median	68.75	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 87.50	37.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	25.0, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment, visit by actual randomization stratification, treatment by actual randomization stratification and treatment by actual randomization stratification by visit as fixed factors, and baseline of WOMAC stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	38	50	88
		Mean	0.33	-11.50	-6.39
		SD, SE	23.697, 3.844	24.980, 3.533	25.000, 2.665
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-25.00, 12.50
		Min, Max	-50.0, 50.0	-75.0, 50.0	-75.0, 50.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.96 (3.666)	-6.09 (2.785)	
		95% CI	(-3.23, 11.14)	(-11.55, -0.63)	
		LS Mean Difference (SE)		-10.05 (4.355)	
		95% CI		(-1.51, -18.58)	
		p-value		0.0210	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment, visit by actual randomization stratification, treatment by actual randomization stratification and treatment by actual randomization stratification by visit as fixed factors, and baseline of WOMAC stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6		N_1	49	48	97
	Baseline	n	49	48	97
		Mean	59.44	59.90	59.66
		SD, SE	21.429, 3.061	18.765, 2.708	20.051, 2.036
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	43.75, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	59.44	59.90	59.66
		SD, SE	21.429, 3.061	18.765, 2.708	20.051, 2.036
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	43.75, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	55.87	49.74	52.84
		SD, SE	18.768, 2.681	23.702, 3.421	21.462, 2.179
		Median	62.50	50.00	50.00
		Q1, Q3	37.50, 75.00	31.25, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 87.5	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-3.57	-10.16	-6.83
		SD, SE	19.264, 2.752	22.428, 3.237	21.042, 2.137
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 0.00	-25.00, 6.25	-25.00, 0.00
		Min, Max	-37.5, 37.5	-50.0, 37.5	-50.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-4.00 (2.917)	-10.30 (4.089)	
		95% CI	(-9.72, 1.71)	(-18.31, -2.28)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.30 (3.736)	
		95% CI		(1.03, -13.62)	
		p-value		0.0920	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	59.44	59.90	59.66
		SD, SE	21.429, 3.061	18.765, 2.708	20.051, 2.036
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	43.75, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	58.16	51.04	54.64
		SD, SE	21.126, 3.018	19.609, 2.830	20.597, 2.091
		Median	62.50	50.00	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-1.28	-8.85	-5.03
		SD, SE	23.140, 3.306	24.457, 3.530	23.981, 2.435
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-50.0, 62.5	-50.0, 50.0	-50.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.71 (3.390)	-9.00 (3.398)	
		95% CI	(-8.35, 4.94)	(-15.66, -2.34)	
		LS Mean Difference (SE)		-7.29 (3.732)	
		95% CI		(0.03, -14.60)	
		p-value		0.0508	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6		N_1	17	20	37
	Baseline	n	17	20	37
		Mean	66.91	76.25	71.96
		SD, SE	18.190, 4.412	19.407, 4.340	19.186, 3.154
		Median	62.50	75.00	75.00
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 87.50	62.50, 87.50
		Min, Max	37.5, 100.0	25.0, 100.0	25.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	66.91	76.25	71.96
		SD, SE	18.190, 4.412	19.407, 4.340	19.186, 3.154
		Median	62.50	75.00	75.00
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 87.50	62.50, 87.50
		Min, Max	37.5, 100.0	25.0, 100.0	25.0, 100.0
		Observed			
		n	17	20	37
		Mean	69.12	65.00	66.89
		SD, SE	19.822, 4.808	27.685, 6.191	24.155, 3.971
		Median	62.50	68.75	62.50
		Q1, Q3	62.50, 75.00	50.00, 87.50	50.00, 87.50
		Min, Max	37.5, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	2.21	-11.25	-5.07
		SD, SE	11.888, 2.883	24.967, 5.583	20.929, 3.441
		Median	0.00	-6.25	0.00
		Q1, Q3	0.00, 12.50	-25.00, 12.50	-12.50, 12.50
		Min, Max	-12.5, 25.0	-75.0, 12.5	-75.0, 25.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	2.80 (4.829)	-8.09 (3.357)	
		95% CI	(-6.67, 12.26)	(-14.67, -1.51)	
		LS Mean Difference (SE)		-10.88 (5.794)	
		95% CI		(0.47, -22.24)	
		p-value		0.0603	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	16	19	35
		Mean	66.41	75.66	71.43
		SD, SE	18.663, 4.666	19.753, 4.532	19.547, 3.304
		Median	62.50	75.00	75.00
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 87.50	62.50, 87.50
		Min, Max	37.5, 100.0	25.0, 100.0	25.0, 100.0
		Observed			
		n	16	19	35
		Mean	67.19	60.53	63.57
		SD, SE	23.218, 5.804	22.540, 5.171	22.762, 3.848
		Median	68.75	50.00	62.50
		Q1, Q3	50.00, 87.50	37.50, 87.50	50.00, 87.50
		Min, Max	25.0, 100.0	25.0, 87.5	25.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	16	19	35
		Mean	0.78	-15.13	-7.86
		SD, SE	17.362, 4.340	24.502, 5.621	22.704, 3.838
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-25.0, 37.5	-75.0, 12.5	-75.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	1.23 (5.790)	-11.62 (2.500)	
		95% CI	(-10.12, 12.58)	(-16.52, -6.72)	
		LS Mean Difference (SE)		-12.85 (6.322)	
		95% CI		(-0.46, -25.24)	
		p-value		0.0421	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU		N_1	58	58	116
	Baseline	n	58	58	116
		Mean	63.58	65.09	64.33
		SD, SE	19.063, 2.503	19.131, 2.512	19.029, 1.767
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	63.58	65.09	64.33
		SD, SE	19.063, 2.503	19.131, 2.512	19.029, 1.767
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	58	58	116
		Mean	60.78	55.39	58.08
		SD, SE	19.513, 2.562	24.346, 3.197	22.132, 2.055
		Median	62.50	56.25	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Change from Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	-2.80	-9.70	-6.25
		SD, SE	17.053, 2.239	21.845, 2.868	19.816, 1.840
		Median	0.00	-12.50	-6.25
		Q1, Q3	-12.50, 0.00	-25.00, 12.50	-25.00, 6.25
		Min, Max	-37.5, 37.5	-75.0, 37.5	-75.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.95 (2.108)	-8.11 (2.901)	
		95% CI	(-6.08, 2.18)	(-13.80, -2.42)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.16 (3.371)	
		95% CI		(0.45, -12.77)	
		p-value		0.0676	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Baseline			
		n	57	57	114
		Mean	63.38	64.69	64.04
		SD, SE	19.171, 2.539	19.063, 2.525	19.044, 1.784
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	57	57	114
		Mean	62.28	53.29	57.79
		SD, SE	20.113, 2.664	19.838, 2.628	20.394, 1.910
		Median	62.50	50.00	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	25.0, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Change from Baseline			
		n	57	57	114
		Mean	-1.10	-11.40	-6.25
		SD, SE	22.195, 2.940	24.353, 3.226	23.767, 2.226
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 0.00
		Min, Max	-50.0, 62.5	-75.0, 50.0	-75.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.23 (2.560)	-9.79 (2.765)	
		95% CI	(-5.25, 4.78)	(-15.21, -4.37)	
		LS Mean Difference (SE)		-9.56 (3.555)	
		95% CI		(-2.59, -16.53)	
		p-value		0.0072	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia		N_1	8	10	18
	Baseline	n	8	10	18
		Mean	45.31	62.50	54.86
		SD, SE	26.674, 9.431	27.003, 8.539	27.500, 6.482
		Median	37.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	25.00, 68.75	37.50, 87.50	37.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 87.5	12.5, 100.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	45.31	62.50	54.86
		SD, SE	26.674, 9.431	27.003, 8.539	27.500, 6.482
		Median	37.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	25.00, 68.75	37.50, 87.50	37.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 87.5	12.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	48.44	47.50	47.92
		SD, SE	19.408, 6.862	33.229, 10.508	27.201, 6.411
		Median	50.00	31.25	37.50
		Q1, Q3	31.25, 62.50	25.00, 75.00	25.00, 75.00
		Min, Max	25.0, 75.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	3.13	-15.00	-6.94
		SD, SE	22.903, 8.097	29.930, 9.465	27.859, 6.567
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-6.25, 18.75	-50.00, 12.50	-12.50, 12.50
		Min, Max	-37.5, 37.5	-62.5, 25.0	-62.5, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	6.18 (6.389)	-6.21 (6.793)	
		95% CI	(-6.34, 18.70)	(-19.53, 7.10)	
		LS Mean Difference (SE)		-12.39 (9.414)	
		95% CI		(6.06, -30.85)	
		p-value		0.1880	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	45.31	62.50	54.86
		SD, SE	26.674, 9.431	27.003, 8.539	27.500, 6.482
		Median	37.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	25.00, 68.75	37.50, 87.50	37.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 87.5	12.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	46.88	56.25	52.08
		SD, SE	29.693, 10.498	26.517, 8.385	27.537, 6.490
		Median	37.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	25.00, 68.75	25.00, 75.00	25.00, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	1.56	-6.25	-2.78
		SD, SE	19.408, 6.862	25.853, 8.176	22.911, 5.400
		Median	6.25	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-6.25, 12.50	-12.50, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-37.5, 25.0	-50.0, 50.0	-50.0, 50.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.62 (7.588)	2.54 (3.900)	
		95% CI	(-10.25, 19.49)	(-5.11, 10.18)	
		LS Mean Difference (SE)		-2.08 (8.139)	
		95% CI		(13.87, -18.03)	
		p-value		0.7981	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male		N_1	23	24	47
	Baseline	n	23	24	47
		Mean	59.78	61.46	60.64
		SD, SE	22.912, 4.777	21.467, 4.382	21.959, 3.203
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	59.78	61.46	60.64
		SD, SE	22.912, 4.777	21.467, 4.382	21.959, 3.203
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	23	24	47
		Mean	61.96	48.96	55.32
		SD, SE	21.807, 4.547	23.578, 4.813	23.421, 3.416
		Median	62.50	43.75	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Change from Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	2.17	-12.50	-5.32
		SD, SE	19.819, 4.133	21.493, 4.387	21.767, 3.175
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 25.00	-25.00, 0.00	-25.00, 12.50
		Min, Max	-25.0, 37.5	-62.5, 25.0	-62.5, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.93 (4.956)	-9.24 (5.507)	
		95% CI	(-4.78, 14.65)	(-20.03, 1.56)	
		LS Mean Difference (SE)		-14.17 (5.431)	
		95% CI		(-3.53, -24.82)	
		p-value		0.0091	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	59.78	60.33	60.05
		SD, SE	22.912, 4.777	21.204, 4.421	21.829, 3.219
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	23	23	46
		Mean	62.50	48.91	55.71
		SD, SE	22.925, 4.780	19.185, 4.000	22.002, 3.244
		Median	62.50	50.00	56.25
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	12.5, 100.0	25.0, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	2.72	-11.41	-4.35
		SD, SE	25.550, 5.327	20.613, 4.298	24.040, 3.544
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-12.50, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-50.0, 62.5	-75.0, 25.0	-75.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	5.48 (5.469)	-8.24 (4.766)	
		95% CI	(-5.24, 16.20)	(-17.58, 1.10)	
		LS Mean Difference (SE)		-13.72 (5.466)	
		95% CI		(-3.01, -24.43)	
		p-value		0.0121	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female		N_1	43	44	87
	Baseline	n	43	44	87
		Mean	62.21	66.48	64.37
		SD, SE	19.762, 3.014	19.584, 2.952	19.675, 2.109
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	62.21	66.48	64.37
		SD, SE	19.762, 3.014	19.584, 2.952	19.675, 2.109
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	43	44	87
		Mean	57.85	57.10	57.47
		SD, SE	18.705, 2.852	26.605, 4.011	22.911, 2.456
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Change from Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	-4.36	-9.38	-6.90
		SD, SE	16.340, 2.492	23.980, 3.615	20.598, 2.208
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 0.00	-25.00, 12.50	-25.00, 12.50
		Min, Max	-37.5, 37.5	-75.0, 37.5	-75.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-4.33 (3.161)	-7.30 (4.047)	
		95% CI	(-10.53, 1.86)	(-15.23, 0.64)	
		LS Mean Difference (SE)		-2.96 (3.996)	
		95% CI		(4.87, -10.79)	
		p-value		0.4584	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	61.90	66.48	64.24
		SD, SE	19.899, 3.071	19.584, 2.952	19.756, 2.130
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	42	44	86
		Mean	59.23	56.25	57.70
		SD, SE	21.396, 3.301	21.312, 3.213	21.280, 2.295
		Median	62.50	56.25	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	-2.68	-10.23	-6.54
		SD, SE	19.431, 2.998	26.451, 3.988	23.462, 2.530
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-25.00, 0.00
		Min, Max	-37.5, 50.0	-50.0, 50.0	-50.0, 50.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-2.61 (3.386)	-8.15 (3.557)	
		95% CI	(-9.25, 4.02)	(-15.12, -1.18)	
		LS Mean Difference (SE)		-5.53 (3.940)	
		95% CI		(2.19, -13.26)	
		p-value		0.1601	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White		N_1	53	55	108
	Baseline	n	53	55	108
		Mean	63.44	64.77	64.12
		SD, SE	19.741, 2.712	19.408, 2.617	19.492, 1.876
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	63.44	64.77	64.12
		SD, SE	19.741, 2.712	19.408, 2.617	19.492, 1.876
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	59.20	55.23	57.18
		SD, SE	19.170, 2.633	24.496, 3.303	22.032, 2.120
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	-4.25	-9.55	-6.94
		SD, SE	16.796, 2.307	22.304, 3.007	19.881, 1.913
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 0.00	-25.00, 12.50	-25.00, 0.00
		Min, Max	-37.5, 37.5	-75.0, 37.5	-75.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-3.53 (2.206)	-8.29 (3.035)	
		95% CI	(-7.86, 0.79)	(-14.24, -2.34)	
		LS Mean Difference (SE)		-4.76 (3.484)	
		95% CI		(2.07, -11.59)	
		p-value		0.1720	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	63.44	64.77	64.12
		SD, SE	19.741, 2.712	19.408, 2.617	19.492, 1.876
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	62.03	53.64	57.75
		SD, SE	19.910, 2.735	20.080, 2.708	20.344, 1.958
		Median	62.50	50.00	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	43.75, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	25.0, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	-1.42	-11.14	-6.37
		SD, SE	22.422, 3.080	24.729, 3.334	24.017, 2.311
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 0.00
		Min, Max	-50.0, 62.5	-75.0, 50.0	-75.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.70 (2.700)	-9.88 (2.846)	
		95% CI	(-5.99, 4.59)	(-15.46, -4.31)	
		LS Mean Difference (SE)		-9.18 (3.665)	
		95% CI		(-2.00, -16.36)	
		p-value		0.0123	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White		N_1	13	13	26
	Baseline	n	13	13	26
		Mean	52.88	64.42	58.65
		SD, SE	23.471, 6.510	24.392, 6.765	24.179, 4.742
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	62.50, 87.50	37.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 87.5	12.5, 100.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	52.88	64.42	58.65
		SD, SE	23.471, 6.510	24.392, 6.765	24.179, 4.742
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	62.50, 87.50	37.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 87.5	12.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	13	13	26
		Mean	59.62	50.00	54.81
		SD, SE	22.909, 6.354	31.041, 8.609	27.175, 5.329
		Median	62.50	37.50	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	25.00, 75.00	25.00, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	6.73	-14.42	-3.85
		SD, SE	19.509, 5.411	26.441, 7.333	25.192, 4.940
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	0.00, 25.00	-25.00, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-37.5, 37.5	-62.5, 25.0	-62.5, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	9.44 (3.761)	-6.43 (5.798)	
		95% CI	(2.07, 16.81)	(-17.80, 4.93)	
		LS Mean Difference (SE)		-15.87 (6.872)	
		95% CI		(-2.40, -29.34)	
		p-value		0.0209	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	51.04	62.50	56.77
		SD, SE	23.512, 6.787	24.425, 7.051	24.165, 4.933
		Median	56.25	62.50	62.50
		Q1, Q3	31.25, 68.75	50.00, 81.25	37.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 87.5	12.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	12	12	24
		Mean	53.13	54.17	53.65
		SD, SE	28.765, 8.304	24.618, 7.107	26.189, 5.346
		Median	43.75	62.50	56.25
		Q1, Q3	31.25, 81.25	31.25, 68.75	31.25, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Change from Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	2.08	-8.33	-3.13
		SD, SE	19.094, 5.512	24.034, 6.938	21.885, 4.467
		Median	6.25	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-6.25, 12.50	-18.75, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-37.5, 25.0	-50.0, 50.0	-50.0, 50.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.60 (4.855)	0.32 (4.289)	
		95% CI	(-4.92, 14.11)	(-8.09, 8.73)	
		LS Mean Difference (SE)		-4.28 (6.676)	
		95% CI		(8.81, -17.36)	
		p-value		0.5216	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years		N_1	36	31	67
	Baseline	n	36	31	67
		Mean	59.03	63.71	61.19
		SD, SE	22.082, 3.680	19.988, 3.590	21.112, 2.579
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	43.75, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	25.0, 100.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	59.03	63.71	61.19
		SD, SE	22.082, 3.680	19.988, 3.590	21.112, 2.579
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	43.75, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	25.0, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	60.42	56.85	58.77
		SD, SE	20.376, 3.396	25.787, 4.632	22.927, 2.801
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	1.39	-6.85	-2.43
		SD, SE	18.366, 3.061	22.785, 4.092	20.785, 2.539
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 12.50	-12.50, 12.50
		Min, Max	-37.5, 37.5	-62.5, 37.5	-62.5, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	1.50 (3.671)	-5.45 (5.204)	
		95% CI	(-5.69, 8.70)	(-15.65, 4.75)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.95 (4.546)	
		95% CI		(1.96, -15.86)	
		p-value		0.1261	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	59.03	63.71	61.19
		SD, SE	22.082, 3.680	19.988, 3.590	21.112, 2.579
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	43.75, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	25.0, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	57.99	54.84	56.53
		SD, SE	25.557, 4.259	22.050, 3.960	23.872, 2.916
		Median	62.50	50.00	50.00
		Q1, Q3	37.50, 81.25	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	25.0, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	-1.04	-8.87	-4.66
		SD, SE	22.830, 3.805	23.317, 4.188	23.216, 2.836
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 12.50	-12.50, 12.50
		Min, Max	-50.0, 50.0	-50.0, 50.0	-50.0, 50.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.93 (4.259)	-7.47 (4.002)	
		95% CI	(-9.28, 7.42)	(-15.31, 0.38)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.54 (4.966)	
		95% CI		(3.20, -16.27)	
		p-value		0.1880	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years		N_1	30	37	67
	Baseline	n	30	37	67
		Mean	64.17	65.54	64.93
		SD, SE	19.066, 3.481	20.709, 3.405	19.853, 2.425
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	64.17	65.54	64.93
		SD, SE	19.066, 3.481	20.709, 3.405	19.853, 2.425
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	30	37	67
		Mean	57.92	52.03	54.66
		SD, SE	19.277, 3.519	25.772, 4.237	23.114, 2.824
		Median	62.50	50.00	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	25.00, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 87.5	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	-6.25	-13.51	-10.26
		SD, SE	16.331, 2.982	23.082, 3.795	20.519, 2.507
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 0.00	-25.00, 0.00	-25.00, 0.00
		Min, Max	-37.5, 25.0	-75.0, 25.0	-75.0, 25.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-3.48 (4.297)	-9.51 (4.816)	
		95% CI	(-11.90, 4.94)	(-18.95, -0.07)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.03 (4.385)	
		95% CI		(2.56, -14.63)	
		p-value		0.1689	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	63.79	64.93	64.42
		SD, SE	19.291, 3.582	20.663, 3.444	19.916, 2.470
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	29	36	65
		Mean	63.36	52.78	57.50
		SD, SE	15.998, 2.971	19.846, 3.308	18.854, 2.339
		Median	62.50	56.25	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 62.50	50.00, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	12.5, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	-0.43	-12.15	-6.92
		SD, SE	20.724, 3.848	25.615, 4.269	24.108, 2.990
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 0.00
		Min, Max	-37.5, 62.5	-75.0, 50.0	-75.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	2.39 (4.437)	-8.11 (4.372)	
		95% CI	(-6.31, 11.09)	(-16.68, 0.46)	
		LS Mean Difference (SE)		-10.50 (4.069)	
		95% CI		(-2.53, -18.48)	
		p-value		0.0098	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5		N_1	41	39	80
	Baseline	n	41	39	80
		Mean	49.39	50.96	50.16
		SD, SE	16.045, 2.506	13.868, 2.221	14.949, 1.671
		Median	50.00	62.50	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 62.5	12.5, 62.5	0.0, 62.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	49.39	50.96	50.16
		SD, SE	16.045, 2.506	13.868, 2.221	14.949, 1.671
		Median	50.00	62.50	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 62.5	12.5, 62.5	0.0, 62.5
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	53.35	46.79	50.16
		SD, SE	18.962, 2.961	23.424, 3.751	21.374, 2.390
		Median	50.00	50.00	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	25.00, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 87.5	0.0, 87.5	0.0, 87.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	3.96	-4.17	0.00
		SD, SE	16.403, 2.562	20.546, 3.290	18.868, 2.110
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	0.00, 12.50	-12.50, 12.50	-12.50, 12.50
		Min, Max	-25.0, 37.5	-50.0, 37.5	-50.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	1.84 (3.874)	-5.87 (4.701)	
		95% CI	(-5.76, 9.43)	(-15.09, 3.34)	
		LS Mean Difference (SE)		-7.71 (4.000)	
		95% CI		(0.13, -15.55)	
		p-value		0.0539	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	49.39	50.96	50.16
		SD, SE	16.045, 2.506	13.868, 2.221	14.949, 1.671
		Median	50.00	62.50	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 62.5	12.5, 62.5	0.0, 62.5
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	54.88	49.36	52.19
		SD, SE	22.686, 3.543	17.897, 2.866	20.552, 2.298
		Median	50.00	50.00	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	5.49	-1.60	2.03
		SD, SE	22.887, 3.574	21.685, 3.472	22.453, 2.510
		Median	0.00	0.00	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 25.00	-12.50, 12.50	-12.50, 12.50
		Min, Max	-50.0, 62.5	-50.0, 50.0	-50.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.36 (4.533)	-3.31 (4.049)	
		95% CI	(-5.52, 12.24)	(-11.24, 4.63)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.67 (4.205)	
		95% CI		(1.57, -14.91)	
		p-value		0.1128	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5		N_1	25	29	54
	Baseline	n	25	29	54
		Mean	81.00	83.19	82.18
		SD, SE	9.629, 1.926	10.175, 1.889	9.894, 1.346
		Median	75.00	75.00	75.00
		Q1, Q3	75.00, 87.50	75.00, 87.50	75.00, 87.50
		Min, Max	75.0, 100.0	75.0, 100.0	75.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	81.00	83.19	82.18
		SD, SE	9.629, 1.926	10.175, 1.889	9.894, 1.346
		Median	75.00	75.00	75.00
		Q1, Q3	75.00, 87.50	75.00, 87.50	75.00, 87.50
		Min, Max	75.0, 100.0	75.0, 100.0	75.0, 100.0
		Observed			
		n	25	29	54
		Mean	69.00	64.22	66.44
		SD, SE	17.351, 3.470	25.601, 4.754	22.099, 3.007
		Median	75.00	62.50	68.75
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 87.50	50.00, 75.00
		Min, Max	37.5, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	-12.00	-18.97	-15.74
		SD, SE	15.512, 3.102	23.769, 4.414	20.487, 2.788
		Median	-12.50	-25.00	-12.50
		Q1, Q3	-25.00, 0.00	-25.00, 0.00	-25.00, 0.00
		Min, Max	-37.5, 25.0	-75.0, 25.0	-75.0, 25.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-5.77 (4.159)	-12.79 (4.772)	
		95% CI	(-13.92, 2.38)	(-22.14, -3.44)	
		LS Mean Difference (SE)		-7.02 (5.038)	
		95% CI		(2.86, -16.89)	
		p-value		0.1635	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	81.25	83.04	82.21
		SD, SE	9.752, 1.991	10.327, 1.952	10.008, 1.388
		Median	75.00	75.00	75.00
		Q1, Q3	75.00, 87.50	75.00, 87.50	75.00, 87.50
		Min, Max	75.0, 100.0	75.0, 100.0	75.0, 100.0
		Observed			
		n	24	28	52
		Mean	69.79	59.82	64.42
		SD, SE	16.858, 3.441	23.163, 4.377	20.914, 2.900
		Median	68.75	62.50	62.50
		Q1, Q3	62.50, 81.25	37.50, 81.25	50.00, 81.25
		Min, Max	37.5, 100.0	25.0, 87.5	25.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	-11.46	-23.21	-17.79
		SD, SE	14.706, 3.002	22.749, 4.299	20.163, 2.796
		Median	-12.50	-25.00	-12.50
		Q1, Q3	-18.75, 0.00	-43.75, 0.00	-31.25, 0.00
		Min, Max	-37.5, 12.5	-75.0, 12.5	-75.0, 12.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-4.79 (3.934)	-16.58 (3.937)	
		95% CI	(-12.51, 2.92)	(-24.30, -8.87)	
		LS Mean Difference (SE)		-11.79 (4.892)	
		95% CI		(-2.20, -21.38)	
		p-value		0.0159	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	54.39	53.75	54.10
		SD, SE	20.669, 3.398	18.613, 3.398	19.631, 2.398
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 87.5	12.5, 87.5	0.0, 87.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	54.39	53.75	54.10
		SD, SE	20.669, 3.398	18.613, 3.398	19.631, 2.398
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 87.5	12.5, 87.5	0.0, 87.5
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	53.72	37.92	46.64
		SD, SE	17.889, 2.941	18.124, 3.309	19.533, 2.386
		Median	50.00	37.50	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	25.00, 50.00	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 87.5	0.0, 62.5	0.0, 87.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.68	-15.83	-7.46
		SD, SE	18.621, 3.061	18.838, 3.439	20.069, 2.452
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, -12.50	-25.00, 0.00
		Min, Max	-37.5, 37.5	-50.0, 25.0	-50.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-5.71 (3.388)	-21.88 (4.242)	
		95% CI	(-12.35, 0.93)	(-30.20, -13.57)	
		LS Mean Difference (SE)		-16.18 (3.707)	
		95% CI		(-8.91, -23.44)	
		p-value		<.0001	
		HedgesG (95% CI)		-0.788 (-1.288; -0.289)	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	54.39	53.75	54.10
		SD, SE	20.669, 3.398	18.613, 3.398	19.631, 2.398
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 87.5	12.5, 87.5	0.0, 87.5
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	52.70	45.00	49.25
		SD, SE	20.012, 3.290	15.606, 2.849	18.448, 2.254
		Median	62.50	43.75	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 75.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-1.69	-8.75	-4.85
		SD, SE	24.679, 4.057	23.706, 4.328	24.324, 2.972
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-12.50, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-50.0, 62.5	-50.0, 50.0	-50.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-6.72 (4.036)	-14.80 (3.829)	
		95% CI	(-14.63, 1.19)	(-22.31, -7.30)	
		LS Mean Difference (SE)		-8.08 (3.921)	
		95% CI		(-0.40, -15.77)	
		p-value		0.0393	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	70.26	73.36	72.01
		SD, SE	17.492, 3.248	17.235, 2.796	17.284, 2.112
		Median	75.00	75.00	75.00
		Q1, Q3	62.50, 75.00	62.50, 87.50	62.50, 87.50
		Min, Max	37.5, 100.0	37.5, 100.0	37.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	70.26	73.36	72.01
		SD, SE	17.492, 3.248	17.235, 2.796	17.284, 2.112
		Median	75.00	75.00	75.00
		Q1, Q3	62.50, 75.00	62.50, 87.50	62.50, 87.50
		Min, Max	37.5, 100.0	37.5, 100.0	37.5, 100.0
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	66.38	67.11	66.79
		SD, SE	20.073, 3.728	23.506, 3.813	21.928, 2.679
		Median	62.50	75.00	75.00
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 87.50	50.00, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-3.88	-6.25	-5.22
		SD, SE	16.738, 3.108	25.294, 4.103	21.884, 2.674
		Median	0.00	0.00	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 0.00	-25.00, 12.50	-12.50, 12.50
		Min, Max	-37.5, 25.0	-75.0, 37.5	-75.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.61 (4.007)	-0.03 (3.465)	
		95% CI	(-7.24, 8.46)	(-6.82, 6.76)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.64 (4.756)	
		95% CI		(8.68, -9.96)	
		p-value		0.8926	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	70.09	72.97	71.73
		SD, SE	17.788, 3.362	17.309, 2.846	17.438, 2.163
		Median	68.75	75.00	75.00
		Q1, Q3	56.25, 81.25	62.50, 87.50	62.50, 87.50
		Min, Max	37.5, 100.0	37.5, 100.0	37.5, 100.0
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	70.54	60.81	65.00
		SD, SE	20.188, 3.815	21.882, 3.597	21.560, 2.674
		Median	75.00	62.50	75.00
		Q1, Q3	50.00, 87.50	50.00, 75.00	50.00, 87.50
		Min, Max	25.0, 100.0	25.0, 87.5	25.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	0.45	-12.16	-6.73
		SD, SE	17.507, 3.309	25.257, 4.152	22.972, 2.849
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-37.5, 37.5	-75.0, 50.0	-75.0, 50.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	5.02 (4.031)	-5.88 (2.648)	
		95% CI	(-2.88, 12.92)	(-11.07, -0.69)	
		LS Mean Difference (SE)		-10.90 (4.789)	
		95% CI		(-1.51, -20.29)	
		p-value		0.0228	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50		N_1	42	32	74
	Baseline	n	42	32	74
		Mean	55.95	52.73	54.56
		SD, SE	21.069, 3.251	17.019, 3.009	19.362, 2.251
		Median	62.50	56.25	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 75.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	55.95	52.73	54.56
		SD, SE	21.069, 3.251	17.019, 3.009	19.362, 2.251
		Median	62.50	56.25	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 75.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	57.14	41.02	50.17
		SD, SE	18.754, 2.894	22.051, 3.898	21.650, 2.517
		Median	62.50	37.50	50.00
		Q1, Q3	50.00, 75.00	25.00, 50.00	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 87.5	0.0, 87.5	0.0, 87.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	1.19	-11.72	-4.39
		SD, SE	18.273, 2.820	21.284, 3.762	20.527, 2.386
		Median	0.00	-12.50	-6.25
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-37.5, 37.5	-50.0, 37.5	-50.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.41 (4.274)	-16.46 (5.268)	
		95% CI	(-8.78, 7.97)	(-26.79, -6.14)	
		LS Mean Difference (SE)		-16.05 (3.982)	
		95% CI		(-8.25, -23.86)	
		p-value		<.0001	
		HedgesG (95% CI)		-0.642 (-1.113; -0.171)	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	55.95	52.73	54.56
		SD, SE	21.069, 3.251	17.019, 3.009	19.362, 2.251
		Median	62.50	56.25	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 75.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	55.95	47.27	52.20
		SD, SE	20.887, 3.223	17.313, 3.061	19.776, 2.299
		Median	62.50	50.00	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 75.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	0.00	-5.47	-2.36
		SD, SE	24.068, 3.714	22.882, 4.045	23.561, 2.739
		Median	0.00	-6.25	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-12.50, 6.25	-12.50, 12.50
		Min, Max	-50.0, 62.5	-50.0, 50.0	-50.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.60 (4.761)	-10.21 (4.490)	
		95% CI	(-10.93, 7.73)	(-19.01, -1.41)	
		LS Mean Difference (SE)		-8.61 (4.018)	
		95% CI		(-0.74, -16.49)	
		p-value		0.0321	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50		N_1	24	35	59
	Baseline	n	24	35	59
		Mean	70.83	75.71	73.73
		SD, SE	16.757, 3.421	16.864, 2.851	16.850, 2.194
		Median	68.75	75.00	75.00
		Q1, Q3	62.50, 81.25	62.50, 87.50	62.50, 87.50
		Min, Max	37.5, 100.0	37.5, 100.0	37.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	70.83	75.71	73.73
		SD, SE	16.757, 3.421	16.864, 2.851	16.850, 2.194
		Median	68.75	75.00	75.00
		Q1, Q3	62.50, 81.25	62.50, 87.50	62.50, 87.50
		Min, Max	37.5, 100.0	37.5, 100.0	37.5, 100.0
		Observed			
		n	24	35	59
		Mean	63.02	66.43	65.04
		SD, SE	21.328, 4.354	23.242, 3.929	22.358, 2.911
		Median	62.50	75.00	62.50
		Q1, Q3	43.75, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	-7.81	-9.29	-8.69
		SD, SE	15.557, 3.176	25.063, 4.236	21.558, 2.807
		Median	0.00	0.00	0.00
		Q1, Q3	-18.75, 0.00	-25.00, 12.50	-25.00, 12.50
		Min, Max	-37.5, 25.0	-75.0, 25.0	-75.0, 25.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-4.81 (3.868)	-2.45 (4.146)	
		95% CI	(-12.39, 2.77)	(-10.58, 5.68)	
		LS Mean Difference (SE)		2.36 (4.913)	
		95% CI		(11.99, -7.27)	
		p-value		0.6305	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Baseline			
		n	23	34	57
		Mean	70.65	75.37	73.46
		SD, SE	17.110, 3.568	16.991, 2.914	17.046, 2.258
		Median	62.50	75.00	75.00
		Q1, Q3	62.50, 87.50	62.50, 87.50	62.50, 87.50
		Min, Max	37.5, 100.0	37.5, 100.0	37.5, 100.0
		Observed			
		n	23	34	57
		Mean	68.48	60.29	63.60
		SD, SE	21.608, 4.506	22.077, 3.786	22.069, 2.923
		Median	75.00	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 87.50	50.00, 75.00	50.00, 87.50
		Min, Max	25.0, 100.0	25.0, 87.5	25.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	34	57
		Mean	-2.17	-15.07	-9.87
		SD, SE	17.128, 3.571	25.521, 4.377	23.234, 3.077
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-37.50, 0.00	-25.00, 0.00
		Min, Max	-37.5, 37.5	-75.0, 50.0	-75.0, 50.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	1.03 (4.187)	-8.11 (3.373)	
		95% CI	(-7.17, 9.24)	(-14.72, -1.50)	
		LS Mean Difference (SE)		-9.15 (5.178)	
		95% CI		(1.00, -19.30)	
		p-value		0.0773	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	54.39	52.50	53.54
		SD, SE	20.669, 3.398	17.799, 3.250	19.317, 2.360
		Median	62.50	56.25	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 87.5	12.5, 87.5	0.0, 87.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	54.39	52.50	53.54
		SD, SE	20.669, 3.398	17.799, 3.250	19.317, 2.360
		Median	62.50	56.25	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 87.5	12.5, 87.5	0.0, 87.5
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	53.72	40.83	47.95
		SD, SE	17.889, 2.941	21.002, 3.834	20.249, 2.474
		Median	50.00	37.50	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	25.00, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 87.5	0.0, 87.5	0.0, 87.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.68	-11.67	-5.60
		SD, SE	18.621, 3.061	20.483, 3.740	20.095, 2.455
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-25.00, 0.00
		Min, Max	-37.5, 37.5	-50.0, 37.5	-50.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-6.69 (3.484)	-19.62 (4.320)	
		95% CI	(-13.52, 0.14)	(-28.09, -11.16)	
		LS Mean Difference (SE)		-12.93 (4.069)	
		95% CI		(-4.96, -20.91)	
		p-value		0.0015	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	54.39	52.50	53.54
		SD, SE	20.669, 3.398	17.799, 3.250	19.317, 2.360
		Median	62.50	56.25	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 87.5	12.5, 87.5	0.0, 87.5
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	52.70	46.67	50.00
		SD, SE	20.012, 3.290	15.019, 2.742	18.075, 2.208
		Median	62.50	50.00	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 75.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-1.69	-5.83	-3.54
		SD, SE	24.679, 4.057	22.680, 4.141	23.718, 2.898
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-12.50, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-50.0, 62.5	-50.0, 50.0	-50.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-7.71 (4.080)	-13.79 (3.661)	
		95% CI	(-15.70, 0.29)	(-20.97, -6.62)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.08 (3.813)	
		95% CI		(1.39, -13.56)	
		p-value		0.1105	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	70.26	74.34	72.57
		SD, SE	17.492, 3.248	16.681, 2.706	17.028, 2.080
		Median	75.00	75.00	75.00
		Q1, Q3	62.50, 75.00	62.50, 87.50	62.50, 87.50
		Min, Max	37.5, 100.0	37.5, 100.0	37.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	70.26	74.34	72.57
		SD, SE	17.492, 3.248	16.681, 2.706	17.028, 2.080
		Median	75.00	75.00	75.00
		Q1, Q3	62.50, 75.00	62.50, 87.50	62.50, 87.50
		Min, Max	37.5, 100.0	37.5, 100.0	37.5, 100.0
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	66.38	64.80	65.49
		SD, SE	20.073, 3.728	24.290, 3.940	22.412, 2.738
		Median	62.50	75.00	75.00
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-3.88	-9.54	-7.09
		SD, SE	16.738, 3.108	25.073, 4.067	21.892, 2.675
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 0.00	-25.00, 12.50	-25.00, 12.50
		Min, Max	-37.5, 25.0	-75.0, 25.0	-75.0, 25.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	1.71 (4.107)	-1.92 (3.750)	
		95% CI	(-6.34, 9.76)	(-9.27, 5.43)	
		LS Mean Difference (SE)		-3.63 (4.719)	
		95% CI		(5.62, -12.88)	
		p-value		0.4417	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	70.09	73.99	72.31
		SD, SE	17.788, 3.362	16.765, 2.756	17.186, 2.132
		Median	68.75	75.00	75.00
		Q1, Q3	56.25, 81.25	62.50, 87.50	62.50, 87.50
		Min, Max	37.5, 100.0	37.5, 100.0	37.5, 100.0
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	70.54	59.46	64.23
		SD, SE	20.188, 3.815	23.088, 3.796	22.413, 2.780
		Median	75.00	62.50	75.00
		Q1, Q3	50.00, 87.50	50.00, 75.00	50.00, 87.50
		Min, Max	25.0, 100.0	25.0, 87.5	25.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	0.45	-14.53	-8.08
		SD, SE	17.507, 3.309	25.433, 4.181	23.430, 2.906
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-25.00, 0.00
		Min, Max	-37.5, 37.5	-75.0, 50.0	-75.0, 50.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	6.12 (4.126)	-6.79 (2.989)	
		95% CI	(-1.96, 14.21)	(-12.65, -0.94)	
		LS Mean Difference (SE)		-12.92 (4.875)	
		95% CI		(-3.36, -22.47)	
		p-value		0.0081	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	44	47	91
	Baseline	n	44	47	91
		Mean	65.06	68.09	66.62
		SD, SE	17.173, 2.589	19.296, 2.815	18.263, 1.914
		Median	62.50	75.00	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	37.5, 100.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	65.06	68.09	66.62
		SD, SE	17.173, 2.589	19.296, 2.815	18.263, 1.914
		Median	62.50	75.00	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	37.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	44	47	91
		Mean	61.65	58.24	59.89
		SD, SE	17.553, 2.646	24.069, 3.511	21.124, 2.214
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	-3.41	-9.84	-6.73
		SD, SE	17.338, 2.614	24.855, 3.625	21.675, 2.272
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 0.00	-25.00, 12.50	-25.00, 12.50
		Min, Max	-37.5, 37.5	-75.0, 37.5	-75.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-3.26 (4.579)	-7.71 (4.798)	
		95% CI	(-12.23, 5.72)	(-17.11, 1.69)	
		LS Mean Difference (SE)		-4.45 (3.990)	
		95% CI		(3.37, -12.27)	
		p-value		0.2646	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	64.83	67.66	66.29
		SD, SE	17.307, 2.639	19.289, 2.844	18.310, 1.941
		Median	62.50	68.75	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	37.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	43	46	89
		Mean	62.79	55.71	59.13
		SD, SE	18.994, 2.897	21.033, 3.101	20.275, 2.149
		Median	62.50	56.25	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	25.0, 87.5	25.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	-2.03	-11.96	-7.16
		SD, SE	19.274, 2.939	25.814, 3.806	23.301, 2.470
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 0.00
		Min, Max	-37.5, 50.0	-75.0, 50.0	-75.0, 50.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.87 (4.833)	-9.79 (3.877)	
		95% CI	(-11.34, 7.60)	(-17.39, -2.19)	
		LS Mean Difference (SE)		-7.92 (4.071)	
		95% CI		(0.06, -15.90)	
		p-value		0.0518	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No		N_1	22	21	43
	Baseline	n	22	21	43
		Mean	53.98	57.14	55.52
		SD, SE	25.409, 5.417	20.756, 4.529	23.033, 3.513
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	50.00, 62.50	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 87.5	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	53.98	57.14	55.52
		SD, SE	25.409, 5.417	20.756, 4.529	23.033, 3.513
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	50.00, 62.50	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 87.5	0.0, 100.0
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	54.55	45.24	50.00
		SD, SE	23.320, 4.972	27.522, 6.006	25.588, 3.902
		Median	62.50	37.50	50.00
		Q1, Q3	37.50, 75.00	25.00, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	0.57	-11.90	-5.52
		SD, SE	18.691, 3.985	18.740, 4.089	19.537, 2.979
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-37.5, 37.5	-50.0, 25.0	-50.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	6.33 (3.343)	-7.76 (4.646)	
		95% CI	(-0.22, 12.88)	(-16.87, 1.35)	
		LS Mean Difference (SE)		-14.09 (4.739)	
		95% CI		(-4.80, -23.38)	
		p-value		0.0029	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	53.98	57.14	55.52
		SD, SE	25.409, 5.417	20.756, 4.529	23.033, 3.513
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	50.00, 62.50	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 87.5	0.0, 100.0
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	55.68	49.40	52.62
		SD, SE	26.369, 5.622	19.952, 4.354	23.395, 3.568
		Median	62.50	50.00	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	1.70	-7.74	-2.91
		SD, SE	26.247, 5.596	21.461, 4.683	24.220, 3.693
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-12.50, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-50.0, 62.5	-50.0, 50.0	-50.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	7.47 (4.407)	-3.59 (3.418)	
		95% CI	(-1.17, 16.11)	(-10.29, 3.11)	
		LS Mean Difference (SE)		-11.06 (5.256)	
		95% CI		(-0.76, -21.36)	
		p-value		0.0353	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	13	17	30
	Baseline	n	13	17	30
		Mean	64.42	66.91	65.83
		SD, SE	14.294, 3.965	17.645, 4.280	16.059, 2.932
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	50.0, 87.5	37.5, 100.0	37.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	64.42	66.91	65.83
		SD, SE	14.294, 3.965	17.645, 4.280	16.059, 2.932
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	50.0, 87.5	37.5, 100.0	37.5, 100.0
		Observed			
		n	13	17	30
		Mean	60.58	59.56	60.00
		SD, SE	12.339, 3.422	29.158, 7.072	23.072, 4.212
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	37.5, 75.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	-3.85	-7.35	-5.83
		SD, SE	18.670, 5.178	25.023, 6.069	22.199, 4.053
		Median	-12.50	0.00	-6.25
		Q1, Q3	-12.50, 0.00	-12.50, 12.50	-12.50, 12.50
		Min, Max	-37.5, 25.0	-75.0, 25.0	-75.0, 25.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.52 (3.374)	-4.70 (6.485)	
		95% CI	(-8.13, 5.09)	(-17.41, 8.01)	
		LS Mean Difference (SE)		-3.18 (6.580)	
		95% CI		(9.72, -16.08)	
		p-value		0.6288	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	64.42	65.63	65.09
		SD, SE	14.294, 3.965	17.381, 4.345	15.804, 2.935
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	62.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	50.0, 87.5	37.5, 100.0	37.5, 100.0
		Observed			
		n	13	16	29
		Mean	62.50	55.47	58.62
		SD, SE	18.400, 5.103	21.875, 5.469	20.349, 3.779
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	37.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	25.0, 87.5	25.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	-1.92	-10.16	-6.47
		SD, SE	23.300, 6.462	22.921, 5.730	23.054, 4.281
		Median	-12.50	0.00	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 0.00	-31.25, 0.00	-12.50, 0.00
		Min, Max	-37.5, 50.0	-50.0, 25.0	-50.0, 50.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.40 (4.774)	-7.41 (4.659)	
		95% CI	(-8.95, 9.76)	(-16.54, 1.72)	
		LS Mean Difference (SE)		-7.81 (6.163)	
		95% CI		(4.27, -19.89)	
		p-value		0.2051	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No		N_1	53	51	104
	Baseline	n	53	51	104
		Mean	60.61	63.97	62.26
		SD, SE	22.117, 3.038	21.161, 2.963	21.614, 2.119
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	60.61	63.97	62.26
		SD, SE	22.117, 3.038	21.161, 2.963	21.614, 2.119
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	53	51	104
		Mean	58.96	52.45	55.77
		SD, SE	21.284, 2.924	24.497, 3.430	23.037, 2.259
		Median	62.50	50.00	56.25
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	-1.65	-11.52	-6.49
		SD, SE	17.684, 2.429	22.478, 3.148	20.682, 2.028
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-25.00, 6.25
		Min, Max	-37.5, 37.5	-62.5, 37.5	-62.5, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.72 (3.042)	-8.95 (3.608)	
		95% CI	(-6.68, 5.24)	(-16.02, -1.88)	
		LS Mean Difference (SE)		-8.23 (3.519)	
		95% CI		(-1.33, -15.12)	
		p-value		0.0194	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Baseline			
		n	52	51	103
		Mean	60.34	63.97	62.14
		SD, SE	22.240, 3.084	21.161, 2.963	21.683, 2.136
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	12.5, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	52	51	103
		Mean	59.86	53.19	56.55
		SD, SE	22.733, 3.152	20.592, 2.883	21.851, 2.153
		Median	62.50	50.00	62.50
		Q1, Q3	43.75, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	52	51	103
		Mean	-0.48	-10.78	-5.58
		SD, SE	21.574, 2.992	25.127, 3.519	23.854, 2.350
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-50.0, 62.5	-75.0, 50.0	-75.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.42 (3.439)	-8.21 (3.176)	
		95% CI	(-6.32, 7.16)	(-14.44, -1.99)	
		LS Mean Difference (SE)		-8.63 (3.721)	
		95% CI		(-1.34, -15.93)	
		p-value		0.0203	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes		N_1	38	32	70
	Baseline	n	38	32	70
		Mean	66.45	66.02	66.25
		SD, SE	16.208, 2.629	22.947, 4.056	19.429, 2.322
		Median	62.50	68.75	62.50
		Q1, Q3	62.50, 75.00	50.00, 81.25	50.00, 75.00
		Min, Max	37.5, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	66.45	66.02	66.25
		SD, SE	16.208, 2.629	22.947, 4.056	19.429, 2.322
		Median	62.50	68.75	62.50
		Q1, Q3	62.50, 75.00	50.00, 81.25	50.00, 75.00
		Min, Max	37.5, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	38	32	70
		Mean	61.84	50.00	56.43
		SD, SE	18.368, 2.980	24.180, 4.274	21.884, 2.616
		Median	62.50	50.00	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	31.25, 62.50	37.50, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	-4.61	-16.02	-9.82
		SD, SE	17.296, 2.806	20.388, 3.604	19.492, 2.330
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 0.00	-25.00, 0.00	-25.00, 0.00
		Min, Max	-37.5, 25.0	-62.5, 25.0	-62.5, 25.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	1.98 (3.554)	-9.45 (3.783)	
		95% CI	(-4.99, 8.94)	(-16.86, -2.03)	
		LS Mean Difference (SE)		-11.42 (4.110)	
		95% CI		(-3.37, -19.48)	
		p-value		0.0054	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	37	31	68
		Mean	66.22	65.32	65.81
		SD, SE	16.368, 2.691	22.983, 4.128	19.511, 2.366
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	62.50, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	37.5, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	37	31	68
		Mean	64.19	51.61	58.46
		SD, SE	20.233, 3.326	20.852, 3.745	21.319, 2.585
		Median	62.50	50.00	62.50
		Q1, Q3	50.00, 75.00	25.00, 62.50	50.00, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	25.0, 87.5	25.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	31	68
		Mean	-2.03	-13.71	-7.35
		SD, SE	20.940, 3.443	27.263, 4.897	24.552, 2.977
		Median	-12.50	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-25.00, 0.00
		Min, Max	-37.5, 50.0	-75.0, 50.0	-75.0, 50.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.58 (3.821)	-7.10 (3.641)	
		95% CI	(-2.91, 12.07)	(-14.24, 0.03)	
		LS Mean Difference (SE)		-11.68 (4.754)	
		95% CI		(-2.36, -21.00)	
		p-value		0.0140	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No		N_1	28	36	64
	Baseline	n	28	36	64
		Mean	54.46	63.54	59.57
		SD, SE	24.347, 4.601	17.772, 2.962	21.216, 2.652
		Median	56.25	62.50	62.50
		Q1, Q3	43.75, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	54.46	63.54	59.57
		SD, SE	24.347, 4.601	17.772, 2.962	21.216, 2.652
		Median	56.25	62.50	62.50
		Q1, Q3	43.75, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	55.80	57.99	57.03
		SD, SE	21.377, 4.040	26.752, 4.459	24.385, 3.048
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	1.34	-5.56	-2.54
		SD, SE	18.111, 3.423	24.357, 4.059	21.955, 2.744
		Median	0.00	-6.25	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-18.75, 12.50	-12.50, 12.50
		Min, Max	-37.5, 37.5	-75.0, 37.5	-75.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-4.43 (5.130)	-8.24 (6.031)	
		95% CI	(-14.48, 5.63)	(-20.06, 3.58)	
		LS Mean Difference (SE)		-3.81 (4.620)	
		95% CI		(5.24, -12.87)	
		p-value		0.4090	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	54.46	63.54	59.57
		SD, SE	24.347, 4.601	17.772, 2.962	21.216, 2.652
		Median	56.25	62.50	62.50
		Q1, Q3	43.75, 75.00	50.00, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	55.36	55.56	55.47
		SD, SE	23.181, 4.381	20.798, 3.466	21.694, 2.712
		Median	62.50	50.00	56.25
		Q1, Q3	37.50, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	12.5, 100.0	12.5, 87.5	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	0.89	-7.99	-4.10
		SD, SE	23.056, 4.357	21.785, 3.631	22.609, 2.826
		Median	0.00	0.00	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-18.75, 12.50	-12.50, 12.50
		Min, Max	-50.0, 62.5	-50.0, 25.0	-50.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-4.87 (5.429)	-10.67 (4.863)	
		95% CI	(-15.51, 5.77)	(-20.20, -1.14)	
		LS Mean Difference (SE)		-5.80 (4.481)	
		95% CI		(2.98, -14.58)	
		p-value		0.1957	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High		N_1	29	37	66
	Baseline	n	29	37	66
		Mean	68.53	67.57	67.99
		SD, SE	16.577, 3.078	20.510, 3.372	18.750, 2.308
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	62.50, 75.00	62.50, 75.00	62.50, 75.00
		Min, Max	37.5, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	68.53	67.57	67.99
		SD, SE	16.577, 3.078	20.510, 3.372	18.750, 2.308
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	62.50, 75.00	62.50, 75.00	62.50, 75.00
		Min, Max	37.5, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	29	37	66
		Mean	70.69	60.47	64.96
		SD, SE	17.448, 3.240	26.437, 4.346	23.331, 2.872
		Median	75.00	62.50	75.00
		Q1, Q3	62.50, 75.00	37.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	2.16	-7.09	-3.03
		SD, SE	14.966, 2.779	24.745, 4.068	21.378, 2.631
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 12.50	-12.50, 12.50
		Min, Max	-25.0, 25.0	-75.0, 37.5	-75.0, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	7.13 (3.165)	-3.04 (4.312)	
		95% CI	(0.93, 13.33)	(-11.49, 5.42)	
		LS Mean Difference (SE)		-10.17 (4.700)	
		95% CI		(-0.95, -19.38)	
		p-value		0.0305	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	68.30	67.01	67.58
		SD, SE	16.833, 3.181	20.518, 3.420	18.861, 2.358
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	62.50, 75.00	62.50, 75.00	62.50, 75.00
		Min, Max	37.5, 100.0	12.5, 100.0	12.5, 100.0
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	70.09	56.60	62.50
		SD, SE	20.508, 3.876	20.591, 3.432	21.478, 2.685
		Median	75.00	62.50	62.50
		Q1, Q3	56.25, 87.50	37.50, 75.00	50.00, 75.00
		Min, Max	25.0, 100.0	25.0, 87.5	25.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	1.79	-10.42	-5.08
		SD, SE	19.159, 3.621	24.731, 4.122	23.115, 2.889
		Median	0.00	-12.50	0.00
		Q1, Q3	-12.50, 12.50	-25.00, 0.00	-12.50, 12.50
		Min, Max	-37.5, 50.0	-75.0, 50.0	-75.0, 50.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	6.67 (3.442)	-6.31 (3.590)	
		95% CI	(-0.08, 13.42)	(-13.35, 0.72)	
		LS Mean Difference (SE)		-12.98 (4.662)	
		95% CI		(-3.84, -22.12)	
		p-value		0.0054	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low		N_1	36	30	66
	Baseline	n	36	30	66
		Mean	55.56	61.25	58.14
		SD, SE	22.449, 3.742	20.062, 3.663	21.427, 2.637
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	43.75, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	55.56	61.25	58.14
		SD, SE	22.449, 3.742	20.062, 3.663	21.427, 2.637
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	43.75, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	49.65	46.67	48.30
		SD, SE	16.498, 2.750	23.428, 4.277	19.841, 2.442
		Median	50.00	50.00	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	25.00, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	0.0, 75.0	0.0, 100.0	0.0, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-5.90	-14.58	-9.85
		SD, SE	19.246, 3.208	20.783, 3.794	20.276, 2.496
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-25.00, 0.00	-25.00, 0.00	-25.00, 0.00
		Min, Max	-37.5, 37.5	-62.5, 25.0	-62.5, 37.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-7.88 (3.248)	-13.50 (3.559)	
		95% CI	(-14.24, -1.51)	(-20.47, -6.52)	
		LS Mean Difference (SE)		-5.62 (4.100)	
		95% CI		(2.42, -13.66)	
		p-value		0.1704	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	55.56	61.25	58.14
		SD, SE	22.449, 3.742	20.062, 3.663	21.427, 2.637
		Median	62.50	62.50	62.50
		Q1, Q3	43.75, 75.00	37.50, 75.00	37.50, 75.00
		Min, Max	0.0, 100.0	25.0, 100.0	0.0, 100.0
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	51.74	50.83	51.33
		SD, SE	18.697, 3.116	21.002, 3.834	19.627, 2.416
		Median	50.00	50.00	50.00
		Q1, Q3	37.50, 62.50	37.50, 62.50	37.50, 62.50
		Min, Max	12.5, 87.5	12.5, 87.5	12.5, 87.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.2.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Stiffness score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-3.82	-10.42	-6.82
		SD, SE	22.917, 3.819	24.802, 4.528	23.837, 2.934
		Median	0.00	-12.50	-12.50
		Q1, Q3	-18.75, 12.50	-25.00, 0.00	-25.00, 0.00
		Min, Max	-50.0, 62.5	-50.0, 50.0	-50.0, 62.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-5.79 (3.500)	-9.33 (3.920)	
		95% CI	(-12.65, 1.07)	(-17.01, -1.65)	
		LS Mean Difference (SE)		-3.54 (4.534)	
		95% CI		(5.35, -12.42)	
		p-value		0.4352	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Stiffness as the dependent variable, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Stiffness as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_stiff_SUB.sas

Table 2.2.10.2.1.24.1
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Worst Pain at BL <= 6	N1	17	27
	Responder - n(%)	9 (52.9%)	12 (44.4%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	8.5%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	57.4%	50.2%
	95% C.I.	32.0%, 79.5%	29.3%, 71.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.338	
	95% C.I. of odds ratio	0.373, 4.801	
	P-value	0.6481	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.191 (0.644, 2.204), 0.7577	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.338 (0.387, 4.623), 0.6457	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.085 (-0.217, 0.387)	
	P-value	0.7577	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.1
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Worst Pain at BL > 6	N1	51	39
	Responder - n(%)	29 (56.9%)	17 (43.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	13.3%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	59.2%	46.9%
	95% C.I.	42.9%, 73.7%	28.6%, 66.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.645	
	95% C.I. of odds ratio	0.694, 3.898	
	P-value	0.2543	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.304 (0.849, 2.005), 0.2876	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.645 (0.703, 3.852), 0.2512	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.133 (-0.074, 0.339)	
	P-value	0.2876	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.2
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Average Pain at BL <= 6	N1	48	49
	Responder - n(%)	27 (56.3%)	22 (44.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	11.4%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	59.4%	48.5%
	95% C.I.	43.3%, 73.6%	32.8%, 64.5%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.551	
	95% C.I. of odds ratio	0.686, 3.507	
	P-value	0.2878	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.253 (0.841, 1.865), 0.3123	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.551 (0.693, 3.471), 0.2851	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.114 (-0.084, 0.311)	
	P-value	0.3123	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.2
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Average Pain at BL > 6	N1	20	17
	Responder - n(%)	11 (55.0%)	7 (41.2%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	13.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	59.8%	49.3%
	95% C.I.	33.7%, 81.3%	20.5%, 78.5%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.528	
	95% C.I. of odds ratio	0.376, 6.221	
	P-value	0.5432	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.336 (0.668, 2.670), 0.5148	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.528 (0.395, 5.918), 0.5391	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.138 (-0.182, 0.458)	
	P-value	0.5148	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.3
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
North America/EU	N1	58	58
	Responder - n(%)	32 (55.2%)	27 (46.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	8.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	57.2%	49.4%
	95% C.I.	42.9%, 70.3%	34.6%, 64.3%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.367	
	95% C.I. of odds ratio	0.649, 2.882	
	P-value	0.4072	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.185 (0.827, 1.699), 0.4577	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.367 (0.654, 2.859), 0.4055	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.086 (-0.095, 0.267)	
	P-value	0.4577	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.3
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Asia	N1	10	8
	Responder - n(%)	6 (60.0%)	2 (25.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	35.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	99.9%	99.3%
	95% C.I.	0.0%, 100.0%	0.0%, 100.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	7.500	
	95% C.I. of odds ratio	0.499, 112.731	
	P-value	0.1339	
	RR[3] (95% CI), P-value	2.400 (0.652, 8.829), 0.1880	
	ARR[3] (95% CI), P-value	7.500 (0.621, 90.646), 0.1130	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.350 (-0.077, 0.777)	
	P-value	0.1880	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.4
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Sex = Male	N1	24	23
	Responder - n(%)	15 (62.5%)	10 (43.5%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	19.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	70.2%	53.4%
	95% C.I.	44.6%, 87.3%	27.7%, 77.4%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.054	
	95% C.I. of odds ratio	0.605, 6.969	
	P-value	0.2414	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.437 (0.821, 2.516), 0.2476	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.054 (0.626, 6.739), 0.2351	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.190 (-0.090, 0.471)	
	P-value	0.2476	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.4
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Sex = Female	N1	44	43
	Responder - n(%)	23 (52.3%)	19 (44.2%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	8.1%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	54.3%	46.9%
	95% C.I.	38.1%, 69.7%	30.3%, 64.2%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.346	
	95% C.I. of odds ratio	0.568, 3.188	
	P-value	0.4951	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.183 (0.763, 1.835), 0.5223	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.346 (0.575, 3.149), 0.4932	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.081 (-0.128, 0.290)	
	P-value	0.5223	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.5
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Race = White	N1	55	53
	Responder - n(%)	30 (54.5%)	26 (49.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	5.5%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	56.3%	51.6%
	95% C.I.	41.9%, 69.7%	36.3%, 66.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.208	
	95% C.I. of odds ratio	0.558, 2.614	
	P-value	0.6279	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.112 (0.772, 1.602), 0.7003	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.208 (0.563, 2.591), 0.6268	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.055 (-0.133, 0.243)	
	P-value	0.7003	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.5
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Race = Non-White	N1	13	13
	Responder - n(%)	8 (61.5%)	3 (23.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	38.5%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	99.9%	99.4%
	95% C.I.	0.0%, 100.0%	0.0%, 100.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	7.000	
	95% C.I. of odds ratio	0.939, 52.174	
	P-value	0.0570	
	RR[3] (95% CI), P-value	2.667 (0.904, 7.864), 0.1107	
	ARR[3] (95% CI), P-value	7.000 (1.044, 46.948), 0.0451	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.385 (0.035, 0.734)	
	P-value	0.1107	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.6
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Age <= 41 Years	N1	31	36
	Responder - n(%)	17 (54.8%)	16 (44.4%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	10.4%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	54.8%	44.4%
	95% C.I.	37.1%, 71.4%	29.0%, 61.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.518	
	95% C.I. of odds ratio	0.567, 4.060	
	P-value	0.4001	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.234 (0.760, 2.004), 0.4664	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.518 (0.578, 3.987), 0.3970	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.104 (-0.135, 0.343)	
	P-value	0.4664	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.6
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Age > 41 Years	N1	37	30
	Responder - n(%)	21 (56.8%)	13 (43.3%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	13.4%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	58.1%	46.0%
	95% C.I.	41.3%, 73.2%	28.4%, 64.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.627	
	95% C.I. of odds ratio	0.595, 4.447	
	P-value	0.3372	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.310 (0.797, 2.152), 0.3302	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.627 (0.607, 4.363), 0.3336	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.134 (-0.104, 0.373)	
	P-value	0.3302	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.7
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	N1	39	41
	Responder - n(%)	18 (46.2%)	13 (31.7%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	14.4%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	42.1%	26.6%
	95% C.I.	25.6%, 60.6%	13.1%, 46.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.004	
	95% C.I. of odds ratio	0.776, 5.171	
	P-value	0.1484	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.456 (0.829, 2.555), 0.2515	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.004 (0.788, 5.094), 0.1444	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.144 (-0.067, 0.356)	
	P-value	0.2515	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.7
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	N1	29	25
	Responder - n(%)	20 (69.0%)	16 (64.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	5.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	82.2%	78.4%
	95% C.I.	57.0%, 94.2%	50.8%, 92.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.277	
	95% C.I. of odds ratio	0.376, 4.329	
	P-value	0.6899	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.078 (0.735, 1.579), 0.7765	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.277 (0.387, 4.206), 0.6882	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.050 (-0.203, 0.302)	
	P-value	0.7765	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.8
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	N1	30	37
	Responder - n(%)	17 (56.7%)	18 (48.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	8.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	59.0%	51.8%
	95% C.I.	38.0%, 77.2%	31.3%, 71.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.342	
	95% C.I. of odds ratio	0.496, 3.631	
	P-value	0.5569	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.165 (0.739, 1.837), 0.6245	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.342 (0.505, 3.563), 0.5548	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.080 (-0.159, 0.320)	
	P-value	0.6245	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.8
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	N1	38	29
	Responder - n(%)	21 (55.3%)	11 (37.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	17.3%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	59.9%	43.1%
	95% C.I.	41.8%, 75.6%	24.6%, 63.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.971	
	95% C.I. of odds ratio	0.713, 5.450	
	P-value	0.1874	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.457 (0.844, 2.516), 0.2182	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.971 (0.726, 5.345), 0.1828	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.173 (-0.064, 0.410)	
	P-value	0.2182	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.9
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	N1	32	42
	Responder - n(%)	16 (50.0%)	19 (45.2%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	4.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	55.3%	52.7%
	95% C.I.	36.0%, 73.2%	34.1%, 70.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.111	
	95% C.I. of odds ratio	0.426, 2.897	
	P-value	0.8266	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.105 (0.684, 1.787), 0.8148	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.111 (0.433, 2.850), 0.8260	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.048 (-0.182, 0.277)	
	P-value	0.8148	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.9
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	N1	35	24
	Responder - n(%)	21 (60.0%)	10 (41.7%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	18.3%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	61.5%	43.6%
	95% C.I.	42.2%, 77.8%	23.2%, 66.4%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.073	
	95% C.I. of odds ratio	0.702, 6.121	
	P-value	0.1828	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.440 (0.835, 2.484), 0.1934	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.073 (0.719, 5.979), 0.1774	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.183 (-0.072, 0.439)	
	P-value	0.1934	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.10
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	N1	30	37
	Responder - n(%)	16 (53.3%)	18 (48.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	4.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	54.3%	50.1%
	95% C.I.	34.4%, 72.9%	30.2%, 69.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.185	
	95% C.I. of odds ratio	0.437, 3.212	
	P-value	0.7350	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.096 (0.685, 1.755), 0.8073	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.185 (0.445, 3.152), 0.7339	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.047 (-0.194, 0.287)	
	P-value	0.8073	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.10
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	N1	38	29
	Responder - n(%)	22 (57.9%)	11 (37.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	20.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	64.1%	44.2%
	95% C.I.	45.3%, 79.4%	25.3%, 65.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.253	
	95% C.I. of odds ratio	0.807, 6.285	
	P-value	0.1188	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.526 (0.891, 2.616), 0.1407	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.253 (0.823, 6.164), 0.1138	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.200 (-0.037, 0.436)	
	P-value	0.1407	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.11
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Pain Medication Use at BL = Yes	N1	47	44
	Responder - n(%)	25 (53.2%)	20 (45.5%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	7.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	55.3%	48.3%
	95% C.I.	39.7%, 69.8%	32.1%, 64.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.319	
	95% C.I. of odds ratio	0.568, 3.066	
	P-value	0.5153	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.170 (0.769, 1.782), 0.5315	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.319 (0.574, 3.030), 0.5136	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.077 (-0.128, 0.282)	
	P-value	0.5315	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.11
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Pain Medication Use at BL cat=No	N1	21	22
	Responder - n(%)	13 (61.9%)	9 (40.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	21.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	73.9%	55.5%
	95% C.I.	42.0%, 91.8%	24.5%, 82.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.272	
	95% C.I. of odds ratio	0.627, 8.233	
	P-value	0.2052	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.513 (0.827, 2.768), 0.2271	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.272 (0.652, 7.919), 0.1978	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.210 (-0.082, 0.502)	
	P-value	0.2271	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.12
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	N1	17	13
	Responder - n(%)	6 (35.3%)	7 (53.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-18.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	35.2%	53.7%
	95% C.I.	14.7%, 63.1%	25.1%, 80.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.468	
	95% C.I. of odds ratio	0.100, 2.192	
	P-value	0.3217	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.655 (0.290, 1.484), 0.4601	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.468 (0.107, 2.046), 0.3128	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.186 (-0.539, 0.168)	
	P-value	0.4601	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.12
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	N1	51	53
	Responder - n(%)	32 (62.7%)	22 (41.5%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	21.2%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	67.5%	48.1%
	95% C.I.	51.5%, 80.2%	31.8%, 64.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.238	
	95% C.I. of odds ratio	0.999, 5.017	
	P-value	0.0504	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.512 (1.030, 2.217), 0.0333	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.238 (1.008, 4.968), 0.0476	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.212 (0.025, 0.400)	
	P-value	0.0333	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.14
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	N1	32	38
	Responder - n(%)	21 (65.6%)	19 (50.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	15.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	74.9%	60.4%
	95% C.I.	51.4%, 89.4%	37.4%, 79.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.956	
	95% C.I. of odds ratio	0.720, 5.316	
	P-value	0.1850	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.313 (0.875, 1.968), 0.2298	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.956 (0.733, 5.221), 0.1805	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.156 (-0.073, 0.385)	
	P-value	0.2298	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.14
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	N1	36	28
	Responder - n(%)	17 (47.2%)	10 (35.7%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	11.5%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	49.4%	39.5%
	95% C.I.	32.6%, 66.2%	21.5%, 60.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.491	
	95% C.I. of odds ratio	0.521, 4.271	
	P-value	0.4503	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.322 (0.722, 2.422), 0.4467	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.491 (0.532, 4.183), 0.4474	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.115 (-0.126, 0.356)	
	P-value	0.4467	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.15
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
6MWT score at BL = High	N1	37	29
	Responder - n(%)	19 (51.4%)	12 (41.4%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	10.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	54.5%	46.1%
	95% C.I.	36.2%, 71.6%	25.5%, 68.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.401	
	95% C.I. of odds ratio	0.506, 3.877	
	P-value	0.5102	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.241 (0.727, 2.119), 0.4644	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.401 (0.516, 3.802), 0.5078	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.100 (-0.141, 0.341)	
	P-value	0.4644	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.1.24.15
Subgroup Analysis: WOMAC Stiffness responder analyses(10.0 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
6MWT score at BL = Low	N1	30	36
	Responder - n(%)	18 (60.0%)	17 (47.2%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	12.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	65.4%	54.0%
	95% C.I.	44.5%, 81.7%	34.2%, 72.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.610	
	95% C.I. of odds ratio	0.585, 4.433	
	P-value	0.3509	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.271 (0.808, 1.997), 0.3319	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.610 (0.596, 4.348), 0.3473	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.128 (-0.112, 0.367)	
	P-value	0.3319	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.2.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6		N_1	27	17	44
	Baseline	n	27	17	44
		Mean	37.04	34.83	36.18
		SD, SE	19.484, 3.750	16.918, 4.103	18.364, 2.768
		Median	41.18	36.76	37.50
		Q1, Q3	17.65, 54.41	25.00, 47.06	21.32, 50.74
		Min, Max	5.9, 66.2	7.4, 61.8	5.9, 66.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	37.04	34.83	36.18
		SD, SE	19.484, 3.750	16.918, 4.103	18.364, 2.768
		Median	41.18	36.76	37.50
		Q1, Q3	17.65, 54.41	25.00, 47.06	21.32, 50.74
		Min, Max	5.9, 66.2	7.4, 61.8	5.9, 66.2
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	32.19	30.28	31.45
		SD, SE	17.616, 3.390	14.029, 3.403	16.179, 2.439
		Median	32.35	29.41	31.62
		Q1, Q3	14.71, 47.06	22.06, 36.76	15.44, 44.85
		Min, Max	2.9, 64.7	7.4, 58.8	2.9, 64.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-4.85	-4.55	-4.73
		SD, SE	11.161, 2.148	9.446, 2.291	10.418, 1.571
		Median	-1.47	-1.47	-1.47
		Q1, Q3	-10.29, 2.94	-11.76, 1.47	-10.29, 2.94
		Min, Max	-41.2, 11.8	-23.5, 10.3	-41.2, 11.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-6.83 (3.158)	-7.34 (2.745)	
		95% CI	(-13.02, -0.64)	(-12.72, -1.96)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.51 (2.593)	
		95% CI		(4.58, -5.59)	
		p-value		0.8455	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	37.04	34.83	36.18
		SD, SE	19.484, 3.750	16.918, 4.103	18.364, 2.768
		Median	41.18	36.76	37.50
		Q1, Q3	17.65, 54.41	25.00, 47.06	21.32, 50.74
		Min, Max	5.9, 66.2	7.4, 61.8	5.9, 66.2
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	35.02	32.18	33.92
		SD, SE	18.318, 3.525	17.173, 4.165	17.736, 2.674
		Median	36.76	29.41	31.62
		Q1, Q3	22.06, 48.53	22.06, 41.18	22.06, 46.32
		Min, Max	1.5, 72.1	5.9, 64.7	1.5, 72.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-2.02	-2.65	-2.26
		SD, SE	12.605, 2.426	11.177, 2.711	11.944, 1.801
		Median	-2.94	-4.41	-2.94
		Q1, Q3	-10.29, 5.88	-11.76, 4.41	-10.29, 4.41
		Min, Max	-26.5, 30.9	-20.6, 19.1	-26.5, 30.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-4.00 (3.275)	-5.43 (4.035)	
		95% CI	(-10.42, 2.42)	(-13.34, 2.47)	
		LS Mean Difference (SE)		-1.43 (3.295)	
		95% CI		(5.02, -7.89)	
		p-value		0.6633	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6		N_1	39	51	90
	Baseline	n	39	51	90
		Mean	48.64	56.11	52.88
		SD, SE	19.071, 3.054	17.631, 2.469	18.541, 1.954
		Median	50.00	57.35	54.41
		Q1, Q3	35.29, 61.76	42.65, 67.65	39.71, 66.18
		Min, Max	0.0, 97.1	11.8, 91.2	0.0, 97.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	48.64	56.11	52.88
		SD, SE	19.071, 3.054	17.631, 2.469	18.541, 1.954
		Median	50.00	57.35	54.41
		Q1, Q3	35.29, 61.76	42.65, 67.65	39.71, 66.18
		Min, Max	0.0, 97.1	11.8, 91.2	0.0, 97.1
		Observed			
		n	39	51	90
		Mean	46.23	47.55	46.98
		SD, SE	22.074, 3.535	20.340, 2.848	20.998, 2.213
		Median	39.71	50.00	44.85
		Q1, Q3	32.35, 58.82	35.29, 63.24	32.35, 58.82
		Min, Max	8.8, 100.0	4.4, 82.4	4.4, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	-2.41	-8.56	-5.90
		SD, SE	15.805, 2.531	11.841, 1.658	13.957, 1.471
		Median	-2.94	-7.35	-5.88
		Q1, Q3	-11.76, 10.29	-13.24, 1.47	-11.76, 2.94
		Min, Max	-36.8, 26.5	-42.6, 10.3	-42.6, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.20 (3.174)	-2.19 (2.282)	
		95% CI	(-3.02, 9.42)	(-6.66, 2.28)	
		LS Mean Difference (SE)		-5.38 (3.024)	
		95% CI		(0.54, -11.31)	
		p-value		0.0750	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	38	49	87
		Mean	48.30	55.70	52.47
		SD, SE	19.203, 3.115	17.214, 2.459	18.377, 1.970
		Median	47.79	57.35	54.41
		Q1, Q3	35.29, 61.76	44.12, 67.65	39.71, 66.18
		Min, Max	0.0, 97.1	11.8, 91.2	0.0, 97.1
		Observed			
		n	38	49	87
		Mean	48.07	47.33	47.65
		SD, SE	24.242, 3.933	18.885, 2.698	21.261, 2.279
		Median	41.91	48.53	45.59
		Q1, Q3	32.35, 63.24	33.82, 61.76	32.35, 63.24
		Min, Max	5.9, 98.5	7.4, 83.8	5.9, 98.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	38	49	87
		Mean	-0.23	-8.37	-4.82
		SD, SE	16.177, 2.624	16.361, 2.337	16.687, 1.789
		Median	0.74	-7.35	-4.41
		Q1, Q3	-10.29, 10.29	-16.18, 0.00	-14.71, 2.94
		Min, Max	-29.4, 41.2	-47.1, 55.9	-47.1, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	5.41 (3.165)	-1.99 (2.924)	
		95% CI	(-0.80, 11.61)	(-7.72, 3.74)	
		LS Mean Difference (SE)		-7.40 (3.296)	
		95% CI		(-0.94, -13.86)	
		p-value		0.0247	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6		N_1	49	48	97
	Baseline	n	49	48	97
		Mean	39.29	44.69	41.96
		SD, SE	18.319, 2.617	16.994, 2.453	17.792, 1.806
		Median	42.65	45.59	44.12
		Q1, Q3	25.00, 54.41	36.03, 57.35	29.41, 55.88
		Min, Max	0.0, 69.1	7.4, 76.5	0.0, 76.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	39.29	44.69	41.96
		SD, SE	18.319, 2.617	16.994, 2.453	17.792, 1.806
		Median	42.65	45.59	44.12
		Q1, Q3	25.00, 54.41	36.03, 57.35	29.41, 55.88
		Min, Max	0.0, 69.1	7.4, 76.5	0.0, 76.5
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	36.22	38.94	37.57
		SD, SE	19.532, 2.790	18.495, 2.670	18.976, 1.927
		Median	35.29	37.50	36.76
		Q1, Q3	23.53, 45.59	26.47, 54.41	26.47, 48.53
		Min, Max	2.9, 91.2	5.9, 77.9	2.9, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-3.06	-5.75	-4.39
		SD, SE	12.625, 1.804	11.110, 1.604	11.914, 1.210
		Median	-1.47	-2.94	-2.94
		Q1, Q3	-10.29, 4.41	-11.76, 1.47	-10.29, 2.94
		Min, Max	-41.2, 23.5	-42.6, 10.3	-42.6, 23.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.06 (2.759)	-1.79 (2.233)	
		95% CI	(-5.47, 5.35)	(-6.17, 2.58)	
		LS Mean Difference (SE)		-1.74 (2.419)	
		95% CI		(3.01, -6.48)	
		p-value		0.4730	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	39.29	44.69	41.96
		SD, SE	18.319, 2.617	16.994, 2.453	17.792, 1.806
		Median	42.65	45.59	44.12
		Q1, Q3	25.00, 54.41	36.03, 57.35	29.41, 55.88
		Min, Max	0.0, 69.1	7.4, 76.5	0.0, 76.5
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	38.36	39.92	39.13
		SD, SE	20.199, 2.886	17.892, 2.582	19.009, 1.930
		Median	36.76	38.24	36.76
		Q1, Q3	25.00, 48.53	28.68, 54.41	27.94, 51.47
		Min, Max	1.5, 95.6	5.9, 76.6	1.5, 95.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-0.93	-4.77	-2.83
		SD, SE	13.187, 1.884	14.948, 2.158	14.144, 1.436
		Median	-1.47	-5.15	-2.94
		Q1, Q3	-7.35, 5.88	-13.24, 0.78	-10.29, 4.41
		Min, Max	-29.4, 30.9	-33.8, 55.9	-33.8, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	2.07 (2.794)	-0.81 (2.723)	
		95% CI	(-3.40, 7.55)	(-6.15, 4.52)	
		LS Mean Difference (SE)		-2.88 (2.654)	
		95% CI		(2.32, -8.09)	
		p-value		0.2772	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6		N_1	17	20	37
	Baseline	n	17	20	37
		Mean	57.18	65.44	61.65
		SD, SE	18.861, 4.574	18.127, 4.053	18.680, 3.071
		Median	60.29	67.65	61.76
		Q1, Q3	50.00, 67.65	59.56, 76.47	54.41, 70.59
		Min, Max	8.8, 97.1	26.5, 91.2	8.8, 97.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	57.18	65.44	61.65
		SD, SE	18.861, 4.574	18.127, 4.053	18.680, 3.071
		Median	60.29	67.65	61.76
		Q1, Q3	50.00, 67.65	59.56, 76.47	54.41, 70.59
		Min, Max	8.8, 97.1	26.5, 91.2	8.8, 97.1
		Observed			
		n	17	20	37
		Mean	52.77	53.53	53.18
		SD, SE	22.308, 5.410	21.222, 4.745	21.425, 3.522
		Median	50.00	55.15	54.41
		Q1, Q3	36.76, 63.24	41.18, 69.85	38.24, 66.18
		Min, Max	22.1, 100.0	4.4, 82.4	4.4, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	-4.41	-11.91	-8.47
		SD, SE	17.943, 4.352	11.014, 2.463	14.882, 2.447
		Median	-2.94	-10.29	-7.35
		Q1, Q3	-16.18, 7.35	-17.65, -4.41	-16.18, 1.47
		Min, Max	-36.8, 26.5	-38.2, 2.9	-38.2, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-3.17 (4.497)	-9.74 (1.716)	
		95% CI	(-11.98, 5.64)	(-13.11, -6.38)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.57 (5.051)	
		95% CI		(3.33, -16.47)	
		p-value		0.1932	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	16	18	34
		Mean	56.89	65.36	61.38
		SD, SE	19.441, 4.860	17.380, 4.096	18.596, 3.189
		Median	59.56	67.65	61.76
		Q1, Q3	50.00, 69.12	60.29, 76.47	54.41, 70.59
		Min, Max	8.8, 97.1	26.5, 91.2	8.8, 97.1
		Observed			
		n	16	18	34
		Mean	55.79	52.78	54.20
		SD, SE	25.694, 6.423	21.037, 4.959	23.030, 3.950
		Median	54.41	52.94	53.68
		Q1, Q3	36.76, 75.00	42.65, 70.59	41.18, 71.88
		Min, Max	11.8, 98.5	7.4, 83.8	7.4, 98.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	16	18	34
		Mean	-1.10	-12.58	-7.18
		SD, SE	19.178, 4.794	15.261, 3.597	17.915, 3.072
		Median	0.74	-8.09	-7.35
		Q1, Q3	-17.65, 9.56	-16.18, -2.94	-16.18, 2.94
		Min, Max	-27.9, 41.2	-47.1, 5.9	-47.1, 41.2
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.37 (4.961)	-10.03 (1.993)	
		95% CI	(-9.35, 10.09)	(-13.94, -6.12)	
		LS Mean Difference (SE)		-10.40 (5.731)	
		95% CI		(0.83, -21.63)	
		p-value		0.0696	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU		N_1	58	58	116
	Baseline	n	58	58	116
		Mean	46.15	51.99	49.07
		SD, SE	18.646, 2.448	18.038, 2.368	18.499, 1.718
		Median	46.32	52.94	50.00
		Q1, Q3	33.82, 60.29	38.24, 66.18	36.76, 61.76
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	46.15	51.99	49.07
		SD, SE	18.646, 2.448	18.038, 2.368	18.499, 1.718
		Median	46.32	52.94	50.00
		Q1, Q3	33.82, 60.29	38.24, 66.18	36.76, 61.76
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
		Observed			
		n	58	58	116
		Mean	42.04	43.71	42.88
		SD, SE	20.064, 2.635	19.681, 2.584	19.805, 1.839
		Median	39.71	42.65	40.44
		Q1, Q3	29.41, 51.47	29.41, 58.82	29.41, 55.88
		Min, Max	8.8, 100.0	4.4, 82.4	4.4, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Change from Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	-4.11	-8.28	-6.19
		SD, SE	14.355, 1.885	11.825, 1.553	13.261, 1.231
		Median	-2.94	-7.35	-5.15
		Q1, Q3	-11.76, 4.41	-14.71, 1.47	-12.50, 2.94
		Min, Max	-41.2, 26.5	-42.6, 10.3	-42.6, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-4.61 (1.847)	-7.70 (1.519)	
		95% CI	(-8.23, -0.99)	(-10.68, -4.72)	
		LS Mean Difference (SE)		-3.09 (2.436)	
		95% CI		(1.69, -7.86)	
		p-value		0.2053	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Baseline			
		n	57	56	113
		Mean	45.87	51.49	48.65
		SD, SE	18.694, 2.476	17.592, 2.351	18.294, 1.721
		Median	45.59	52.94	50.00
		Q1, Q3	33.82, 60.29	37.50, 65.44	36.76, 61.76
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
		Observed			
		n	57	56	113
		Mean	44.43	42.65	43.55
		SD, SE	21.026, 2.785	18.698, 2.499	19.837, 1.866
		Median	39.71	41.18	41.18
		Q1, Q3	29.41, 57.35	29.41, 58.09	29.41, 57.35
		Min, Max	5.9, 98.5	7.4, 76.6	5.9, 98.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Change from Baseline			
		n	57	56	113
		Mean	-1.44	-8.84	-5.11
		SD, SE	15.083, 1.998	13.294, 1.776	14.640, 1.377
		Median	-1.47	-7.35	-4.41
		Q1, Q3	-10.29, 7.35	-14.71, 0.05	-14.71, 2.94
		Min, Max	-29.4, 41.2	-47.1, 17.6	-47.1, 41.2
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.90 (1.945)	-8.25 (1.647)	
		95% CI	(-5.72, 1.91)	(-11.48, -5.02)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.34 (2.563)	
		95% CI		(-1.32, -11.37)	
		p-value		0.0133	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia		N_1	8	10	18
	Baseline	n	8	10	18
		Mean	27.57	43.82	36.60
		SD, SE	22.670, 8.015	27.449, 8.680	26.068, 6.144
		Median	19.85	46.32	36.76
		Q1, Q3	8.82, 44.12	13.24, 61.76	11.76, 60.29
		Min, Max	5.9, 69.1	7.4, 91.2	5.9, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	27.57	43.82	36.60
		SD, SE	22.670, 8.015	27.449, 8.680	26.068, 6.144
		Median	19.85	46.32	36.76
		Q1, Q3	8.82, 44.12	13.24, 61.76	11.76, 60.29
		Min, Max	5.9, 69.1	7.4, 91.2	5.9, 91.2
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	29.23	40.44	35.46
		SD, SE	28.358, 10.026	24.649, 7.795	26.185, 6.172
		Median	24.26	44.85	32.35
		Q1, Q3	9.56, 36.03	14.71, 58.82	13.24, 50.00
		Min, Max	2.9, 91.2	7.4, 80.9	2.9, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	1.65	-3.38	-1.14
		SD, SE	10.989, 3.885	7.206, 2.279	9.157, 2.158
		Median	-0.74	-2.21	-1.47
		Q1, Q3	-7.35, 8.82	-10.29, 0.00	-10.29, 2.94
		Min, Max	-10.3, 22.1	-11.8, 10.3	-11.8, 22.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	1.38 (4.870)	-1.25 (2.591)	
		95% CI	(-8.17, 10.92)	(-6.32, 3.83)	
		LS Mean Difference (SE)		-2.62 (5.496)	
		95% CI		(8.15, -13.40)	
		p-value		0.6331	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	27.57	43.82	36.60
		SD, SE	22.670, 8.015	27.449, 8.680	26.068, 6.144
		Median	19.85	46.32	36.76
		Q1, Q3	8.82, 44.12	13.24, 61.76	11.76, 60.29
		Min, Max	5.9, 69.1	7.4, 91.2	5.9, 91.2
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	29.96	47.79	39.87
		SD, SE	31.462, 11.123	24.226, 7.661	28.309, 6.673
		Median	27.21	50.00	46.32
		Q1, Q3	3.68, 40.44	44.12, 61.76	8.82, 57.35
		Min, Max	1.5, 95.6	5.9, 83.8	1.5, 95.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	2.39	3.97	3.27
		SD, SE	12.074, 4.269	21.469, 6.789	17.455, 4.114
		Median	1.47	-3.68	-2.21
		Q1, Q3	-7.35, 7.35	-7.35, 16.18	-7.35, 10.29
		Min, Max	-10.3, 26.5	-16.2, 55.9	-16.2, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	2.11 (5.193)	6.11 (5.908)	
		95% CI	(-8.06, 12.29)	(-5.47, 17.69)	
		LS Mean Difference (SE)		3.99 (7.992)	
		95% CI		(19.66, -11.67)	
		p-value		0.6172	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male		N_1	23	24	47
	Baseline	n	23	24	47
		Mean	40.92	46.67	43.86
		SD, SE	17.313, 3.610	19.553, 3.991	18.519, 2.701
		Median	42.65	47.06	44.12
		Q1, Q3	25.00, 57.35	34.56, 58.82	29.41, 57.35
		Min, Max	8.8, 69.1	7.4, 89.7	7.4, 89.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	40.92	46.67	43.86
		SD, SE	17.313, 3.610	19.553, 3.991	18.519, 2.701
		Median	42.65	47.06	44.12
		Q1, Q3	25.00, 57.35	34.56, 58.82	29.41, 57.35
		Min, Max	8.8, 69.1	7.4, 89.7	7.4, 89.7
		Observed			
		n	23	24	47
		Mean	41.43	40.26	40.83
		SD, SE	25.381, 5.292	17.507, 3.574	21.487, 3.134
		Median	35.29	35.29	35.29
		Q1, Q3	16.18, 52.94	27.94, 55.15	26.47, 54.41
		Min, Max	2.9, 91.2	11.8, 76.5	2.9, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Change from Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	0.51	-6.41	-3.02
		SD, SE	15.132, 3.155	11.419, 2.331	13.673, 1.994
		Median	2.94	-5.88	-4.41
		Q1, Q3	-10.29, 11.76	-11.03, 1.47	-10.29, 4.41
		Min, Max	-35.3, 26.5	-42.6, 10.3	-42.6, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	2.61 (3.930)	-3.90 (2.959)	
		95% CI	(-5.10, 10.31)	(-9.70, 1.90)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.50 (3.901)	
		95% CI		(1.14, -14.15)	
		p-value		0.0956	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	40.92	44.80	42.86
		SD, SE	17.313, 3.610	17.660, 3.682	17.403, 2.566
		Median	42.65	47.06	43.38
		Q1, Q3	25.00, 57.35	33.82, 57.35	29.41, 57.35
		Min, Max	8.8, 69.1	7.4, 76.5	7.4, 76.5
		Observed			
		n	23	23	46
		Mean	43.86	39.63	41.75
		SD, SE	25.570, 5.332	17.245, 3.596	21.671, 3.195
		Median	39.71	36.76	38.24
		Q1, Q3	27.94, 69.12	23.53, 57.35	25.00, 57.35
		Min, Max	1.5, 95.6	11.8, 71.9	1.5, 95.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	2.94	-5.16	-1.11
		SD, SE	16.346, 3.408	12.871, 2.684	15.113, 2.228
		Median	5.88	-7.35	-5.15
		Q1, Q3	-10.29, 14.71	-14.71, 4.41	-11.76, 10.29
		Min, Max	-29.4, 30.9	-27.9, 19.1	-29.4, 30.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	5.04 (4.157)	-2.93 (3.242)	
		95% CI	(-3.11, 13.18)	(-9.28, 3.43)	
		LS Mean Difference (SE)		-7.96 (4.170)	
		95% CI		(0.21, -16.14)	
		p-value		0.0562	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female		N_1	43	44	87
	Baseline	n	43	44	87
		Mean	45.49	53.04	49.31
		SD, SE	21.232, 3.238	19.572, 2.951	20.643, 2.213
		Median	50.00	54.41	51.47
		Q1, Q3	32.35, 61.76	41.18, 66.91	35.29, 64.71
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	45.49	53.04	49.31
		SD, SE	21.232, 3.238	19.572, 2.951	20.643, 2.213
		Median	50.00	54.41	51.47
		Q1, Q3	32.35, 61.76	41.18, 66.91	35.29, 64.71
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
		Observed			
		n	43	44	87
		Mean	39.98	44.85	42.44
		SD, SE	19.226, 2.932	21.707, 3.272	20.546, 2.203
		Median	39.71	44.85	41.18
		Q1, Q3	26.47, 50.00	29.41, 58.82	27.94, 58.82
		Min, Max	5.9, 100.0	4.4, 82.4	4.4, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Change from Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	-5.51	-8.19	-6.86
		SD, SE	13.134, 2.003	11.406, 1.720	12.293, 1.318
		Median	-2.94	-7.35	-4.41
		Q1, Q3	-11.76, 2.94	-14.71, 1.47	-13.24, 2.94
		Min, Max	-41.2, 13.2	-38.2, 10.3	-41.2, 13.2
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-2.70 (2.839)	-4.01 (2.135)	
		95% CI	(-8.26, 2.87)	(-8.20, 0.18)	
		LS Mean Difference (SE)		-1.31 (2.703)	
		95% CI		(3.99, -6.61)	
		p-value		0.6271	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Baseline			
		n	42	43	85
		Mean	45.10	53.28	49.24
		SD, SE	21.335, 3.292	19.737, 3.010	20.830, 2.259
		Median	48.53	54.41	51.47
		Q1, Q3	32.35, 61.76	39.71, 67.65	35.29, 64.71
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
		Observed			
		n	42	43	85
		Mean	41.98	45.46	43.74
		SD, SE	21.366, 3.297	20.519, 3.129	20.890, 2.266
		Median	39.71	47.06	42.65
		Q1, Q3	27.94, 54.41	29.41, 63.24	29.41, 55.88
		Min, Max	1.5, 98.5	5.9, 83.8	1.5, 98.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	43	85
		Mean	-3.12	-7.82	-5.50
		SD, SE	13.471, 2.079	16.554, 2.524	15.205, 1.649
		Median	-2.21	-5.88	-2.94
		Q1, Q3	-13.24, 4.41	-14.71, 0.00	-14.71, 1.47
		Min, Max	-27.9, 41.2	-47.1, 55.9	-47.1, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.27 (2.800)	-3.53 (3.022)	
		95% CI	(-5.76, 5.22)	(-9.45, 2.40)	
		LS Mean Difference (SE)		-3.26 (3.004)	
		95% CI		(2.63, -9.15)	
		p-value		0.2780	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White		N_1	53	55	108
	Baseline	n	53	55	108
		Mean	46.00	51.67	48.89
		SD, SE	19.110, 2.625	17.671, 2.383	18.525, 1.783
		Median	45.59	54.41	50.00
		Q1, Q3	33.82, 60.29	38.24, 66.18	36.03, 62.50
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	46.00	51.67	48.89
		SD, SE	19.110, 2.625	17.671, 2.383	18.525, 1.783
		Median	45.59	54.41	50.00
		Q1, Q3	33.82, 60.29	38.24, 66.18	36.03, 62.50
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	40.76	43.56	42.18
		SD, SE	19.796, 2.719	19.560, 2.637	19.634, 1.889
		Median	38.24	42.65	39.71
		Q1, Q3	27.94, 51.47	29.41, 58.82	29.41, 55.88
		Min, Max	8.8, 100.0	4.4, 82.4	4.4, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	-5.24	-8.12	-6.71
		SD, SE	14.148, 1.943	12.123, 1.635	13.173, 1.268
		Median	-4.41	-5.88	-5.88
		Q1, Q3	-11.76, 4.41	-14.71, 1.47	-13.97, 2.94
		Min, Max	-41.2, 23.5	-42.6, 10.3	-42.6, 23.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-5.84 (1.879)	-7.55 (1.599)	
		95% CI	(-9.52, -2.16)	(-10.69, -4.42)	
		LS Mean Difference (SE)		-1.71 (2.500)	
		95% CI		(3.19, -6.61)	
		p-value		0.4931	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Baseline			
		n	53	54	107
		Mean	46.00	51.84	48.95
		SD, SE	19.110, 2.625	17.793, 2.421	18.602, 1.798
		Median	45.59	54.41	50.00
		Q1, Q3	33.82, 60.29	38.24, 66.18	35.29, 63.24
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
		Observed			
		n	53	54	107
		Mean	44.17	42.92	43.54
		SD, SE	20.665, 2.839	18.957, 2.580	19.737, 1.908
		Median	39.71	41.18	41.18
		Q1, Q3	29.41, 57.35	29.41, 60.29	29.41, 58.82
		Min, Max	5.9, 98.5	7.4, 76.6	5.9, 98.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Change from Baseline			
		n	53	54	107
		Mean	-1.83	-8.92	-5.41
		SD, SE	15.110, 2.076	13.534, 1.842	14.706, 1.422
		Median	-2.94	-7.35	-4.41
		Q1, Q3	-10.29, 7.35	-14.71, 0.09	-14.71, 4.41
		Min, Max	-29.4, 41.2	-47.1, 17.6	-47.1, 41.2
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-2.43 (1.998)	-8.25 (1.716)	
		95% CI	(-6.34, 1.49)	(-11.61, -4.88)	
		LS Mean Difference (SE)		-5.82 (2.641)	
		95% CI		(-0.64, -10.99)	
		p-value		0.0276	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White		N_1	13	13	26
	Baseline	n	13	13	26
		Mean	35.29	47.06	41.18
		SD, SE	21.705, 6.020	27.096, 7.515	24.790, 4.862
		Median	36.76	47.06	40.44
		Q1, Q3	17.65, 50.00	35.29, 61.76	17.65, 60.29
		Min, Max	5.9, 69.1	7.4, 91.2	5.9, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	35.29	47.06	41.18
		SD, SE	21.705, 6.020	27.096, 7.515	24.790, 4.862
		Median	36.76	47.06	40.44
		Q1, Q3	17.65, 50.00	35.29, 61.76	17.65, 60.29
		Min, Max	5.9, 69.1	7.4, 91.2	5.9, 91.2
		Observed			
		n	13	13	26
		Mean	39.37	41.86	40.61
		SD, SE	27.884, 7.734	24.064, 6.674	25.550, 5.011
		Median	39.71	44.12	39.71
		Q1, Q3	16.18, 47.06	26.47, 58.82	16.18, 58.82
		Min, Max	2.9, 91.2	7.4, 80.9	2.9, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	4.07	-5.20	-0.57
		SD, SE	11.218, 3.111	7.170, 1.989	10.366, 2.033
		Median	1.47	-10.29	-1.47
		Q1, Q3	-2.94, 10.29	-10.29, 0.00	-10.29, 2.94
		Min, Max	-10.3, 26.5	-13.2, 10.3	-13.2, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.36 (3.585)	-3.99 (2.323)	
		95% CI	(-2.67, 11.39)	(-8.54, 0.56)	
		LS Mean Difference (SE)		-8.35 (4.388)	
		95% CI		(0.25, -16.95)	
		p-value		0.0571	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	33.09	43.50	38.30
		SD, SE	21.093, 6.089	24.937, 7.199	23.205, 4.737
		Median	33.09	42.65	37.50
		Q1, Q3	14.71, 47.79	24.26, 61.03	15.44, 57.35
		Min, Max	5.9, 69.1	7.4, 91.2	5.9, 91.2
		Observed			
		n	12	12	24
		Mean	35.91	45.71	40.81
		SD, SE	30.569, 8.824	22.587, 6.520	26.758, 5.462
		Median	32.35	48.53	42.65
		Q1, Q3	12.50, 49.26	35.29, 59.56	20.59, 54.41
		Min, Max	1.5, 95.6	5.9, 83.8	1.5, 95.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Change from Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	2.82	2.21	2.51
		SD, SE	12.720, 3.672	19.854, 5.731	16.309, 3.329
		Median	0.00	-5.15	-2.21
		Q1, Q3	-7.35, 7.35	-7.35, 7.35	-7.35, 7.35
		Min, Max	-10.3, 26.5	-16.2, 55.9	-16.2, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	2.89 (3.952)	2.88 (5.363)	
		95% CI	(-4.86, 10.64)	(-7.63, 13.40)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.01 (6.757)	
		95% CI		(13.24, -13.25)	
		p-value		0.9991	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years		N_1	36	31	67
	Baseline	n	36	31	67
		Mean	39.30	48.75	43.67
		SD, SE	20.867, 3.478	15.081, 2.709	18.890, 2.308
		Median	38.97	50.00	42.65
		Q1, Q3	23.53, 58.82	36.76, 61.76	29.41, 60.29
		Min, Max	0.0, 72.1	19.1, 76.5	0.0, 76.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	39.30	48.75	43.67
		SD, SE	20.867, 3.478	15.081, 2.709	18.890, 2.308
		Median	38.97	50.00	42.65
		Q1, Q3	23.53, 58.82	36.76, 61.76	29.41, 60.29
		Min, Max	0.0, 72.1	19.1, 76.5	0.0, 76.5
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	35.42	40.84	37.93
		SD, SE	21.332, 3.555	18.010, 3.235	19.905, 2.432
		Median	32.35	42.65	35.29
		Q1, Q3	22.79, 45.59	26.47, 54.41	23.53, 50.00
		Min, Max	2.9, 91.2	4.4, 73.5	2.9, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	-3.88	-7.91	-5.74
		SD, SE	16.033, 2.672	10.804, 1.941	13.909, 1.699
		Median	-2.94	-7.35	-5.88
		Q1, Q3	-11.76, 6.62	-13.24, 0.53	-11.76, 2.94
		Min, Max	-41.2, 26.5	-32.4, 10.3	-41.2, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.90 (3.764)	-3.34 (2.964)	
		95% CI	(-8.28, 6.47)	(-9.14, 2.47)	
		LS Mean Difference (SE)		-2.43 (3.497)	
		95% CI		(4.42, -9.29)	
		p-value		0.4868	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	39.30	48.95	43.69
		SD, SE	20.867, 3.478	15.295, 2.793	19.035, 2.343
		Median	38.97	50.00	43.38
		Q1, Q3	23.53, 58.82	36.76, 61.76	29.41, 60.29
		Min, Max	0.0, 72.1	19.1, 76.5	0.0, 76.5
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	36.64	42.99	39.53
		SD, SE	22.910, 3.818	19.157, 3.498	21.366, 2.630
		Median	36.03	45.59	37.50
		Q1, Q3	19.85, 44.12	27.94, 60.29	23.53, 54.41
		Min, Max	1.5, 95.6	7.4, 73.5	1.5, 95.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-2.66	-5.96	-4.16
		SD, SE	14.922, 2.487	13.509, 2.466	14.285, 1.758
		Median	-4.41	-6.62	-4.41
		Q1, Q3	-10.29, 8.82	-14.71, 2.94	-13.24, 4.41
		Min, Max	-29.4, 26.5	-47.1, 19.1	-47.1, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.32 (3.747)	-1.21 (3.184)	
		95% CI	(-7.02, 7.67)	(-7.45, 5.03)	
		LS Mean Difference (SE)		-1.53 (3.520)	
		95% CI		(5.37, -8.43)	
		p-value		0.6635	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years		N_1	30	37	67
	Baseline	n	30	37	67
		Mean	49.41	52.50	51.12
		SD, SE	17.544, 3.203	22.874, 3.760	20.568, 2.513
		Median	51.47	57.35	54.41
		Q1, Q3	41.18, 61.76	38.24, 67.65	39.71, 63.24
		Min, Max	8.8, 97.1	7.4, 91.2	7.4, 97.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	49.41	52.50	51.12
		SD, SE	17.544, 3.203	22.874, 3.760	20.568, 2.513
		Median	51.47	57.35	54.41
		Q1, Q3	41.18, 61.76	38.24, 67.65	39.71, 63.24
		Min, Max	8.8, 97.1	7.4, 91.2	7.4, 97.1
		Observed			
		n	30	37	67
		Mean	46.57	45.23	45.83
		SD, SE	20.143, 3.678	22.101, 3.633	21.099, 2.578
		Median	45.59	42.65	44.12
		Q1, Q3	35.29, 58.82	32.35, 58.82	33.82, 58.82
		Min, Max	8.8, 100.0	5.9, 82.4	5.9, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	-2.84	-7.27	-5.29
		SD, SE	11.462, 2.093	11.942, 1.963	11.851, 1.448
		Median	-1.47	-5.88	-2.94
		Q1, Q3	-5.88, 4.41	-11.76, 1.47	-10.29, 2.94
		Min, Max	-35.3, 17.6	-42.6, 10.3	-42.6, 17.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.11 (3.141)	-3.99 (2.278)	
		95% CI	(-6.26, 6.05)	(-8.45, 0.48)	
		LS Mean Difference (SE)		-3.88 (2.927)	
		95% CI		(1.86, -9.61)	
		p-value		0.1853	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	48.99	51.47	50.36
		SD, SE	17.696, 3.286	22.305, 3.718	20.264, 2.513
		Median	51.47	55.88	52.94
		Q1, Q3	41.18, 58.82	37.50, 66.91	39.71, 63.24
		Min, Max	8.8, 97.1	7.4, 91.2	7.4, 97.1
		Observed			
		n	29	36	65
		Mean	50.10	43.80	46.61
		SD, SE	20.592, 3.824	20.058, 3.343	20.384, 2.528
		Median	48.53	41.91	44.12
		Q1, Q3	35.29, 63.24	29.41, 59.56	29.41, 63.24
		Min, Max	16.2, 98.5	5.9, 83.8	5.9, 98.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	1.12	-7.67	-3.75
		SD, SE	14.444, 2.682	16.835, 2.806	16.299, 2.022
		Median	1.47	-5.88	-1.47
		Q1, Q3	-5.88, 5.88	-14.71, 0.00	-13.24, 2.94
		Min, Max	-27.9, 41.2	-39.7, 55.9	-39.7, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.89 (3.287)	-4.58 (3.278)	
		95% CI	(-2.56, 10.33)	(-11.01, 1.84)	
		LS Mean Difference (SE)		-8.47 (3.462)	
		95% CI		(-1.69, -15.26)	
		p-value		0.0144	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5		N_1	41	39	80
	Baseline	n	41	39	80
		Mean	39.67	42.33	40.97
		SD, SE	20.884, 3.262	17.986, 2.880	19.448, 2.174
		Median	41.18	44.12	42.65
		Q1, Q3	23.53, 52.94	29.41, 57.35	26.47, 54.88
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 76.5	0.0, 97.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	39.67	42.33	40.97
		SD, SE	20.884, 3.262	17.986, 2.880	19.448, 2.174
		Median	41.18	44.12	42.65
		Q1, Q3	23.53, 52.94	29.41, 57.35	26.47, 54.88
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 76.5	0.0, 97.1
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	36.26	37.90	37.06
		SD, SE	20.302, 3.171	20.442, 3.273	20.258, 2.265
		Median	35.29	36.76	36.03
		Q1, Q3	23.53, 45.59	22.06, 55.88	22.06, 47.06
		Min, Max	2.9, 100.0	4.4, 77.9	2.9, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	-3.41	-4.44	-3.91
		SD, SE	12.173, 1.901	11.622, 1.861	11.843, 1.324
		Median	-2.94	0.00	-1.47
		Q1, Q3	-10.29, 2.94	-10.29, 2.94	-10.29, 2.94
		Min, Max	-35.3, 23.5	-42.6, 10.3	-42.6, 23.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.29 (2.598)	-2.03 (2.296)	
		95% CI	(-6.38, 3.80)	(-6.53, 2.47)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.74 (2.641)	
		95% CI		(4.43, -5.92)	
		p-value		0.7785	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Baseline			
		n	41	38	79
		Mean	39.67	42.32	40.95
		SD, SE	20.884, 3.262	18.227, 2.957	19.571, 2.202
		Median	41.18	44.12	42.65
		Q1, Q3	23.53, 52.94	29.41, 57.35	26.47, 55.36
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 76.5	0.0, 97.1
		Observed			
		n	41	38	79
		Mean	37.91	39.01	38.44
		SD, SE	23.059, 3.601	19.236, 3.120	21.178, 2.383
		Median	35.29	36.03	35.29
		Q1, Q3	22.06, 47.06	23.53, 54.41	23.53, 51.47
		Min, Max	1.5, 98.5	5.9, 76.6	1.5, 98.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	41	38	79
		Mean	-1.76	-3.31	-2.51
		SD, SE	15.326, 2.394	15.838, 2.569	15.494, 1.743
		Median	-2.94	-2.94	-2.94
		Q1, Q3	-10.29, 5.88	-11.76, 1.47	-11.76, 4.41
		Min, Max	-29.4, 41.2	-47.1, 55.9	-47.1, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.36 (2.877)	-0.85 (3.112)	
		95% CI	(-5.28, 6.00)	(-6.95, 5.25)	
		LS Mean Difference (SE)		-1.21 (3.236)	
		95% CI		(5.13, -7.55)	
		p-value		0.7083	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5		N_1	25	29	54
	Baseline	n	25	29	54
		Mean	50.82	62.17	56.92
		SD, SE	16.409, 3.282	15.877, 2.948	16.962, 2.308
		Median	57.35	61.76	60.29
		Q1, Q3	42.65, 61.76	51.47, 70.59	44.12, 67.65
		Min, Max	8.8, 72.1	36.8, 91.2	8.8, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	50.82	62.17	56.92
		SD, SE	16.409, 3.282	15.877, 2.948	16.962, 2.308
		Median	57.35	61.76	60.29
		Q1, Q3	42.65, 61.76	51.47, 70.59	44.12, 67.65
		Min, Max	8.8, 72.1	36.8, 91.2	8.8, 91.2
		Observed			
		n	25	29	54
		Mean	47.41	50.41	49.02
		SD, SE	21.710, 4.342	18.083, 3.358	19.709, 2.682
		Median	48.53	51.47	49.26
		Q1, Q3	32.35, 63.24	38.24, 63.24	35.29, 63.24
		Min, Max	8.8, 91.2	7.4, 82.4	7.4, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	-3.41	-11.76	-7.90
		SD, SE	16.953, 3.391	9.667, 1.795	14.042, 1.911
		Median	1.47	-10.29	-6.62
		Q1, Q3	-8.82, 5.88	-17.65, -5.88	-14.71, 1.47
		Min, Max	-41.2, 26.5	-38.2, 2.9	-41.2, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	1.59 (3.663)	-4.80 (3.167)	
		95% CI	(-5.59, 8.77)	(-11.01, 1.41)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.39 (4.089)	
		95% CI		(1.63, -14.40)	
		p-value		0.1183	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	50.37	61.19	56.19
		SD, SE	16.600, 3.388	15.243, 2.881	16.641, 2.308
		Median	56.62	61.76	60.29
		Q1, Q3	41.18, 62.50	49.26, 69.85	44.12, 67.65
		Min, Max	8.8, 72.1	36.8, 91.2	8.8, 91.2
		Observed			
		n	24	28	52
		Mean	50.74	49.43	50.03
		SD, SE	20.210, 4.125	18.555, 3.507	19.155, 2.656
		Median	51.47	48.53	48.53
		Q1, Q3	37.50, 63.24	36.91, 64.71	37.50, 63.24
		Min, Max	16.2, 95.6	10.3, 83.8	10.3, 95.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	0.37	-11.76	-6.16
		SD, SE	13.831, 2.823	13.372, 2.527	14.772, 2.048
		Median	3.68	-8.82	-5.88
		Q1, Q3	-8.09, 7.35	-16.91, -0.74	-16.18, 4.41
		Min, Max	-27.9, 26.5	-39.7, 8.8	-39.7, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	5.48 (3.246)	-4.89 (3.261)	
		95% CI	(-0.88, 11.84)	(-11.28, 1.50)	
		LS Mean Difference (SE)		-10.37 (3.765)	
		95% CI		(-2.99, -17.75)	
		p-value		0.0059	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	29.77	32.79	31.12
		SD, SE	13.578, 2.232	11.638, 2.125	12.742, 1.557
		Median	32.35	36.76	35.29
		Q1, Q3	22.06, 42.65	26.47, 42.65	23.53, 42.65
		Min, Max	0.0, 47.1	7.4, 47.1	0.0, 47.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	29.77	32.79	31.12
		SD, SE	13.578, 2.232	11.638, 2.125	12.742, 1.557
		Median	32.35	36.76	35.29
		Q1, Q3	22.06, 42.65	26.47, 42.65	23.53, 42.65
		Min, Max	0.0, 47.1	7.4, 47.1	0.0, 47.1
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	28.50	26.96	27.81
		SD, SE	13.670, 2.247	12.378, 2.260	13.033, 1.592
		Median	32.35	29.41	29.41
		Q1, Q3	14.71, 39.71	19.12, 36.76	14.71, 38.24
		Min, Max	2.9, 52.9	4.4, 45.6	2.9, 52.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-1.27	-5.83	-3.31
		SD, SE	10.463, 1.720	10.236, 1.869	10.534, 1.287
		Median	-1.47	-5.88	-1.47
		Q1, Q3	-5.88, 4.41	-11.76, 1.47	-10.29, 2.94
		Min, Max	-35.3, 23.5	-29.4, 10.3	-35.3, 23.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.05 (2.732)	-3.51 (2.556)	
		95% CI	(-5.30, 5.41)	(-8.52, 1.50)	
		LS Mean Difference (SE)		-3.56 (2.445)	
		95% CI		(1.23, -8.36)	
		p-value		0.1448	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Baseline			
		n	37	29	66
		Mean	29.77	32.45	30.95
		SD, SE	13.578, 2.232	11.692, 2.171	12.759, 1.571
		Median	32.35	36.76	34.56
		Q1, Q3	22.06, 42.65	26.47, 39.71	23.53, 42.65
		Min, Max	0.0, 47.1	7.4, 47.1	0.0, 47.1
		Observed			
		n	37	29	66
		Mean	29.05	30.48	29.68
		SD, SE	14.813, 2.435	14.711, 2.732	14.672, 1.806
		Median	29.41	29.41	29.41
		Q1, Q3	19.12, 38.24	22.06, 39.71	20.59, 38.24
		Min, Max	1.5, 72.1	5.9, 67.6	1.5, 72.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	29	66
		Mean	-0.72	-1.98	-1.27
		SD, SE	12.884, 2.118	15.589, 2.895	14.037, 1.728
		Median	-2.94	-4.41	-2.94
		Q1, Q3	-7.35, 5.88	-11.76, 2.94	-10.29, 4.41
		Min, Max	-29.4, 30.9	-29.4, 55.9	-29.4, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.61 (2.912)	0.39 (3.706)	
		95% CI	(-5.10, 6.32)	(-6.87, 7.65)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.22 (3.120)	
		95% CI		(5.90, -6.33)	
		p-value		0.9441	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	61.92	65.00	63.67
		SD, SE	9.262, 1.720	11.123, 1.804	10.399, 1.270
		Median	61.76	63.24	61.76
		Q1, Q3	57.35, 66.18	57.35, 70.59	57.35, 67.65
		Min, Max	50.0, 97.1	48.5, 91.2	48.5, 97.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	61.92	65.00	63.67
		SD, SE	9.262, 1.720	11.123, 1.804	10.399, 1.270
		Median	61.76	63.24	61.76
		Q1, Q3	57.35, 66.18	57.35, 70.59	57.35, 67.65
		Min, Max	50.0, 97.1	48.5, 91.2	48.5, 97.1
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	55.78	56.08	55.95
		SD, SE	19.730, 3.664	15.583, 2.528	17.358, 2.121
		Median	51.47	55.88	55.88
		Q1, Q3	44.12, 64.71	48.53, 66.18	44.12, 66.18
		Min, Max	23.5, 100.0	14.7, 82.4	14.7, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-6.14	-8.93	-7.72
		SD, SE	17.423, 3.235	12.130, 1.968	14.601, 1.784
		Median	-5.88	-8.82	-7.35
		Q1, Q3	-17.65, 5.88	-13.24, 1.47	-16.18, 2.94
		Min, Max	-41.2, 26.5	-42.6, 10.3	-42.6, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.97 (3.794)	-4.42 (2.398)	
		95% CI	(-9.41, 5.46)	(-9.12, 0.28)	
		LS Mean Difference (SE)		-2.45 (3.837)	
		95% CI		(5.07, -9.97)	
		p-value		0.5235	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	61.92	64.33	63.30
		SD, SE	9.432, 1.782	10.476, 1.722	10.036, 1.245
		Median	61.03	61.76	61.76
		Q1, Q3	56.62, 66.18	57.35, 69.12	57.35, 67.65
		Min, Max	50.0, 97.1	48.5, 91.2	48.5, 97.1
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	60.61	53.58	56.61
		SD, SE	18.642, 3.523	16.663, 2.739	17.751, 2.202
		Median	58.09	54.41	55.88
		Q1, Q3	44.85, 71.32	44.12, 64.71	44.12, 69.12
		Min, Max	32.4, 98.5	7.4, 83.8	7.4, 98.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	-1.31	-10.75	-6.69
		SD, SE	17.086, 3.229	14.146, 2.326	16.059, 1.992
		Median	0.00	-7.35	-5.88
		Q1, Q3	-16.18, 7.35	-17.65, -1.47	-16.18, 2.94
		Min, Max	-27.9, 41.2	-47.1, 9.3	-47.1, 41.2
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.03 (3.717)	-6.37 (2.460)	
		95% CI	(-4.25, 10.32)	(-11.19, -1.55)	
		LS Mean Difference (SE)		-9.41 (3.872)	
		95% CI		(-1.82, -17.00)	
		p-value		0.0151	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50		N_1	42	32	74
	Baseline	n	42	32	74
		Mean	34.49	37.91	35.97
		SD, SE	16.949, 2.615	16.447, 2.907	16.707, 1.942
		Median	35.29	37.50	36.76
		Q1, Q3	23.53, 45.59	26.47, 49.26	25.00, 47.06
		Min, Max	0.0, 66.2	7.4, 64.7	0.0, 66.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	34.49	37.91	35.97
		SD, SE	16.949, 2.615	16.447, 2.907	16.707, 1.942
		Median	35.29	37.50	36.76
		Q1, Q3	23.53, 45.59	26.47, 49.26	25.00, 47.06
		Min, Max	0.0, 66.2	7.4, 64.7	0.0, 66.2
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	34.14	32.12	33.27
		SD, SE	18.979, 2.929	16.402, 2.899	17.820, 2.072
		Median	33.82	32.35	32.35
		Q1, Q3	16.18, 47.06	20.59, 41.18	16.18, 45.59
		Min, Max	2.9, 80.9	4.4, 64.7	2.9, 80.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	-0.35	-5.79	-2.70
		SD, SE	10.519, 1.623	11.770, 2.081	11.329, 1.317
		Median	-0.74	-5.88	-1.47
		Q1, Q3	-5.88, 5.88	-11.76, 2.94	-8.82, 4.41
		Min, Max	-35.3, 23.5	-42.6, 10.3	-42.6, 23.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	2.08 (3.146)	-3.34 (2.580)	
		95% CI	(-4.08, 8.25)	(-8.39, 1.72)	
		LS Mean Difference (SE)		-5.42 (2.744)	
		95% CI		(-0.04, -10.80)	
		p-value		0.0482	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	34.49	37.91	35.97
		SD, SE	16.949, 2.615	16.447, 2.907	16.707, 1.942
		Median	35.29	37.50	36.76
		Q1, Q3	23.53, 45.59	26.47, 49.26	25.00, 47.06
		Min, Max	0.0, 66.2	7.4, 64.7	0.0, 66.2
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	36.06	34.65	35.45
		SD, SE	21.242, 3.278	15.799, 2.793	18.972, 2.205
		Median	33.82	30.15	32.35
		Q1, Q3	22.06, 47.06	22.79, 47.79	22.06, 47.06
		Min, Max	1.5, 92.6	5.9, 67.6	1.5, 92.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	1.58	-3.26	-0.52
		SD, SE	13.831, 2.134	15.553, 2.749	14.697, 1.708
		Median	0.00	-5.15	-2.94
		Q1, Q3	-5.88, 10.29	-12.50, 1.47	-8.82, 5.88
		Min, Max	-29.4, 41.2	-32.4, 55.9	-32.4, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.01 (3.435)	-0.81 (3.471)	
		95% CI	(-2.72, 10.74)	(-7.61, 5.99)	
		LS Mean Difference (SE)		-4.82 (3.147)	
		95% CI		(1.35, -10.99)	
		p-value		0.1258	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50		N_1	24	35	59
	Baseline	n	24	35	59
		Mean	60.36	62.44	61.59
		SD, SE	12.926, 2.639	14.789, 2.500	13.983, 1.820
		Median	61.76	61.76	61.76
		Q1, Q3	53.68, 66.91	51.47, 75.00	51.47, 69.12
		Min, Max	29.4, 97.1	36.8, 91.2	29.4, 97.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	60.36	62.44	61.59
		SD, SE	12.926, 2.639	14.789, 2.500	13.983, 1.820
		Median	61.76	61.76	61.76
		Q1, Q3	53.68, 66.91	51.47, 75.00	51.47, 69.12
		Min, Max	29.4, 97.1	36.8, 91.2	29.4, 97.1
		Observed			
		n	24	35	59
		Mean	51.59	53.03	52.44
		SD, SE	21.169, 4.321	18.656, 3.153	19.551, 2.545
		Median	46.32	54.41	51.47
		Q1, Q3	34.56, 61.03	42.65, 67.65	36.76, 66.18
		Min, Max	23.5, 100.0	7.4, 82.4	7.4, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	-8.76	-9.41	-9.15
		SD, SE	17.703, 3.614	10.931, 1.848	13.943, 1.815
		Median	-9.56	-8.82	-8.82
		Q1, Q3	-21.32, 2.94	-17.65, 0.00	-19.12, 1.47
		Min, Max	-41.2, 26.5	-38.2, 4.4	-41.2, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-5.12 (4.099)	-4.93 (2.937)	
		95% CI	(-13.15, 2.92)	(-10.69, 0.83)	
		LS Mean Difference (SE)		0.19 (4.003)	
		95% CI		(8.03, -7.66)	
		p-value		0.9628	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Baseline			
		n	23	33	56
		Mean	60.29	62.21	61.42
		SD, SE	13.213, 2.755	14.031, 2.442	13.612, 1.819
		Median	61.76	61.76	61.76
		Q1, Q3	51.47, 67.65	54.41, 70.59	52.94, 69.12
		Min, Max	29.4, 97.1	36.8, 91.2	29.4, 97.1
		Observed			
		n	23	33	56
		Mean	54.67	51.30	52.68
		SD, SE	20.791, 4.335	19.393, 3.376	19.863, 2.654
		Median	48.53	52.94	52.21
		Q1, Q3	39.71, 67.65	40.00, 67.65	39.71, 67.65
		Min, Max	19.1, 98.5	7.4, 83.8	7.4, 98.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	33	56
		Mean	-5.63	-10.91	-8.74
		SD, SE	15.447, 3.221	14.299, 2.489	14.876, 1.988
		Median	-7.35	-7.35	-7.35
		Q1, Q3	-16.18, 5.88	-17.65, 0.00	-16.91, 2.11
		Min, Max	-27.9, 26.5	-47.1, 8.8	-47.1, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.71 (3.749)	-6.33 (3.114)	
		95% CI	(-9.06, 5.64)	(-12.44, -0.23)	
		LS Mean Difference (SE)		-4.62 (3.899)	
		95% CI		(3.02, -12.26)	
		p-value		0.2357	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	29.77	33.41	31.40
		SD, SE	13.578, 2.232	12.470, 2.277	13.123, 1.603
		Median	32.35	36.76	35.29
		Q1, Q3	22.06, 42.65	26.47, 42.65	23.53, 42.65
		Min, Max	0.0, 47.1	7.4, 55.4	0.0, 55.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	29.77	33.41	31.40
		SD, SE	13.578, 2.232	12.470, 2.277	13.123, 1.603
		Median	32.35	36.76	35.29
		Q1, Q3	22.06, 42.65	26.47, 42.65	23.53, 42.65
		Min, Max	0.0, 47.1	7.4, 55.4	0.0, 55.4
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	28.50	28.73	28.60
		SD, SE	13.670, 2.247	14.866, 2.714	14.108, 1.724
		Median	32.35	29.41	29.41
		Q1, Q3	14.71, 39.71	19.12, 36.76	14.71, 39.71
		Min, Max	2.9, 52.9	4.4, 58.8	2.9, 58.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-1.27	-4.69	-2.80
		SD, SE	10.463, 1.720	10.524, 1.921	10.550, 1.289
		Median	-1.47	-4.41	-1.47
		Q1, Q3	-5.88, 4.41	-10.29, 2.94	-8.82, 4.41
		Min, Max	-35.3, 23.5	-29.4, 10.3	-35.3, 23.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.10 (2.660)	-2.32 (2.602)	
		95% CI	(-5.11, 5.32)	(-7.42, 2.78)	
		LS Mean Difference (SE)		-2.42 (2.546)	
		95% CI		(2.57, -7.41)	
		p-value		0.3415	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Baseline			
		n	37	29	66
		Mean	29.77	33.10	31.23
		SD, SE	13.578, 2.232	12.566, 2.333	13.149, 1.618
		Median	32.35	36.76	34.56
		Q1, Q3	22.06, 42.65	26.47, 39.71	23.53, 42.65
		Min, Max	0.0, 47.1	7.4, 55.4	0.0, 55.4
		Observed			
		n	37	29	66
		Mean	29.05	31.69	30.21
		SD, SE	14.813, 2.435	16.069, 2.984	15.314, 1.885
		Median	29.41	29.41	29.41
		Q1, Q3	19.12, 38.24	22.06, 41.18	20.59, 39.71
		Min, Max	1.5, 72.1	5.9, 67.6	1.5, 72.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	29	66
		Mean	-0.72	-1.40	-1.02
		SD, SE	12.884, 2.118	15.384, 2.857	13.928, 1.714
		Median	-2.94	-2.94	-2.94
		Q1, Q3	-7.35, 5.88	-11.76, 2.94	-10.29, 4.41
		Min, Max	-29.4, 30.9	-29.4, 55.9	-29.4, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.66 (2.830)	1.01 (3.704)	
		95% CI	(-4.89, 6.21)	(-6.25, 8.27)	
		LS Mean Difference (SE)		0.35 (3.166)	
		95% CI		(6.55, -5.86)	
		p-value		0.9124	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	61.92	64.51	63.39
		SD, SE	9.262, 1.720	11.825, 1.918	10.792, 1.318
		Median	61.76	63.24	61.76
		Q1, Q3	57.35, 66.18	57.35, 70.59	57.35, 67.65
		Min, Max	50.0, 97.1	44.1, 91.2	44.1, 97.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	61.92	64.51	63.39
		SD, SE	9.262, 1.720	11.825, 1.918	10.792, 1.318
		Median	61.76	63.24	61.76
		Q1, Q3	57.35, 66.18	57.35, 70.59	57.35, 67.65
		Min, Max	50.0, 97.1	44.1, 91.2	44.1, 97.1
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	55.78	54.68	55.16
		SD, SE	19.730, 3.664	16.386, 2.658	17.775, 2.172
		Median	51.47	55.15	54.41
		Q1, Q3	44.12, 64.71	44.12, 66.18	44.12, 66.18
		Min, Max	23.5, 100.0	14.7, 82.4	14.7, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-6.14	-9.83	-8.23
		SD, SE	17.423, 3.235	11.610, 1.883	14.413, 1.761
		Median	-5.88	-9.56	-7.35
		Q1, Q3	-17.65, 5.88	-14.71, 0.00	-17.65, 1.47
		Min, Max	-41.2, 26.5	-42.6, 4.4	-42.6, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.47 (3.745)	-5.12 (2.307)	
		95% CI	(-8.81, 5.87)	(-9.64, -0.59)	
		LS Mean Difference (SE)		-3.64 (3.736)	
		95% CI		(3.68, -10.96)	
		p-value		0.3298	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	61.92	63.83	63.01
		SD, SE	9.432, 1.782	11.207, 1.843	10.445, 1.296
		Median	61.03	61.76	61.76
		Q1, Q3	56.62, 66.18	57.35, 69.12	57.35, 67.65
		Min, Max	50.0, 97.1	44.1, 91.2	44.1, 97.1
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	60.61	52.63	56.07
		SD, SE	18.642, 3.523	16.980, 2.792	18.018, 2.235
		Median	58.09	52.94	55.88
		Q1, Q3	44.85, 71.32	42.65, 64.71	42.65, 69.12
		Min, Max	32.4, 98.5	7.4, 83.8	7.4, 98.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	-1.31	-11.20	-6.94
		SD, SE	17.086, 3.229	14.016, 2.304	16.063, 1.992
		Median	0.00	-7.35	-5.88
		Q1, Q3	-16.18, 7.35	-17.65, -1.47	-16.18, 2.94
		Min, Max	-27.9, 41.2	-47.1, 8.8	-47.1, 41.2
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.53 (3.682)	-6.59 (2.414)	
		95% CI	(-3.68, 10.75)	(-11.32, -1.86)	
		LS Mean Difference (SE)		-10.12 (3.830)	
		95% CI		(-2.62, -17.63)	
		p-value		0.0082	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	44	47	91
	Baseline	n	44	47	91
		Mean	47.03	54.71	51.00
		SD, SE	17.717, 2.671	18.148, 2.647	18.254, 1.914
		Median	50.74	57.35	54.41
		Q1, Q3	35.29, 61.76	42.65, 67.65	39.71, 64.71
		Min, Max	0.0, 72.1	7.4, 91.2	0.0, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	47.03	54.71	51.00
		SD, SE	17.717, 2.671	18.148, 2.647	18.254, 1.914
		Median	50.74	57.35	54.41
		Q1, Q3	35.29, 61.76	42.65, 67.65	39.71, 64.71
		Min, Max	0.0, 72.1	7.4, 91.2	0.0, 91.2
		Observed			
		n	44	47	91
		Mean	43.42	47.25	45.39
		SD, SE	17.227, 2.597	19.550, 2.852	18.462, 1.935
		Median	40.44	50.00	44.12
		Q1, Q3	32.35, 52.21	32.35, 58.82	32.35, 58.82
		Min, Max	11.8, 86.8	5.9, 82.4	5.9, 86.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	-3.61	-7.47	-5.60
		SD, SE	13.917, 2.098	11.815, 1.723	12.948, 1.357
		Median	-2.94	-5.88	-4.41
		Q1, Q3	-11.03, 4.41	-13.24, 1.47	-11.76, 2.94
		Min, Max	-41.2, 26.5	-42.6, 10.3	-42.6, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-5.06 (2.278)	-6.96 (1.545)	
		95% CI	(-9.53, -0.60)	(-9.99, -3.93)	
		LS Mean Difference (SE)		-1.89 (2.704)	
		95% CI		(3.41, -7.19)	
		p-value		0.4838	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	46.68	53.95	50.44
		SD, SE	17.778, 2.711	17.575, 2.591	17.948, 1.903
		Median	50.00	56.36	54.41
		Q1, Q3	35.29, 61.76	42.65, 67.65	39.71, 63.24
		Min, Max	0.0, 72.1	7.4, 91.2	0.0, 91.2
		Observed			
		n	43	46	89
		Mean	45.31	45.43	45.38
		SD, SE	17.828, 2.719	17.887, 2.637	17.757, 1.882
		Median	42.65	44.85	44.12
		Q1, Q3	32.35, 58.82	29.41, 60.29	30.88, 60.29
		Min, Max	11.8, 86.8	10.3, 76.6	10.3, 86.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	-1.37	-8.52	-5.06
		SD, SE	13.894, 2.119	13.018, 1.919	13.846, 1.468
		Median	0.00	-6.62	-2.94
		Q1, Q3	-10.29, 7.35	-14.71, 0.09	-14.71, 2.94
		Min, Max	-27.9, 30.9	-39.7, 17.6	-39.7, 30.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-2.78 (2.306)	-8.16 (1.496)	
		95% CI	(-7.30, 1.74)	(-11.09, -5.23)	
		LS Mean Difference (SE)		-5.38 (2.706)	
		95% CI		(-0.07, -10.68)	
		p-value		0.0469	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No		N_1	22	21	43
	Baseline	n	22	21	43
		Mean	37.63	42.02	39.77
		SD, SE	22.938, 4.890	20.502, 4.474	21.637, 3.300
		Median	38.97	38.24	38.24
		Q1, Q3	22.06, 50.00	26.47, 54.41	25.00, 54.41
		Min, Max	5.9, 97.1	7.4, 91.2	5.9, 97.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	37.63	42.02	39.77
		SD, SE	22.938, 4.890	20.502, 4.474	21.637, 3.300
		Median	38.97	38.24	38.24
		Q1, Q3	22.06, 50.00	26.47, 54.41	25.00, 54.41
		Min, Max	5.9, 97.1	7.4, 91.2	5.9, 97.1
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	34.63	34.24	34.44
		SD, SE	27.459, 5.854	19.499, 4.255	23.624, 3.603
		Median	32.35	32.35	32.35
		Q1, Q3	13.24, 47.06	22.06, 44.12	14.71, 45.59
		Min, Max	2.9, 100.0	4.4, 80.9	2.9, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	-3.01	-7.77	-5.34
		SD, SE	14.625, 3.118	10.534, 2.299	12.868, 1.962
		Median	-0.74	-10.29	-2.94
		Q1, Q3	-10.29, 7.35	-11.76, 0.00	-11.76, 2.94
		Min, Max	-36.8, 22.1	-32.4, 10.3	-36.8, 22.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.02 (3.238)	-4.95 (2.176)	
		95% CI	(-6.37, 6.32)	(-9.22, -0.68)	
		LS Mean Difference (SE)		-4.93 (3.805)	
		95% CI		(2.53, -12.38)	
		p-value		0.1954	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Baseline			
		n	22	20	42
		Mean	37.63	41.99	39.71
		SD, SE	22.938, 4.890	21.034, 4.703	21.894, 3.378
		Median	38.97	37.50	37.50
		Q1, Q3	22.06, 50.00	26.47, 55.88	25.00, 54.41
		Min, Max	5.9, 97.1	7.4, 91.2	5.9, 97.1
		Observed			
		n	22	20	42
		Mean	37.43	38.82	38.10
		SD, SE	30.000, 6.396	22.629, 5.060	26.434, 4.079
		Median	32.35	36.03	32.35
		Q1, Q3	16.18, 48.53	22.06, 54.41	19.12, 50.00
		Min, Max	1.5, 98.5	5.9, 83.8	1.5, 98.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Change from Baseline			
		n	22	20	42
		Mean	-0.20	-3.16	-1.61
		SD, SE	16.528, 3.524	19.511, 4.363	17.849, 2.754
		Median	-1.47	-5.88	-4.41
		Q1, Q3	-10.29, 10.29	-9.56, 1.47	-10.29, 4.41
		Min, Max	-29.4, 41.2	-47.1, 55.9	-47.1, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	2.78 (3.604)	-0.15 (3.865)	
		95% CI	(-4.28, 9.85)	(-7.73, 7.42)	
		LS Mean Difference (SE)		-2.94 (5.081)	
		95% CI		(7.02, -12.90)	
		p-value		0.5632	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	13	17	30
	Baseline	n	13	17	30
		Mean	41.06	57.87	50.59
		SD, SE	19.979, 5.541	22.181, 5.380	22.547, 4.117
		Median	42.65	64.71	50.74
		Q1, Q3	23.53, 58.82	36.76, 75.00	29.41, 67.65
		Min, Max	8.8, 67.6	19.1, 91.2	8.8, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	41.06	57.87	50.59
		SD, SE	19.979, 5.541	22.181, 5.380	22.547, 4.117
		Median	42.65	64.71	50.74
		Q1, Q3	23.53, 58.82	36.76, 75.00	29.41, 67.65
		Min, Max	8.8, 67.6	19.1, 91.2	8.8, 91.2
		Observed			
		n	13	17	30
		Mean	40.27	50.78	46.23
		SD, SE	18.675, 5.179	23.148, 5.614	21.633, 3.950
		Median	38.24	44.12	40.44
		Q1, Q3	25.00, 51.47	36.76, 73.53	29.41, 66.18
		Min, Max	13.2, 76.5	7.4, 82.4	7.4, 82.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	-0.79	-7.09	-4.36
		SD, SE	17.072, 4.735	13.278, 3.221	15.099, 2.757
		Median	0.00	-5.88	-0.74
		Q1, Q3	-4.41, 8.82	-13.24, 2.94	-13.24, 4.41
		Min, Max	-41.2, 23.5	-38.2, 10.3	-41.2, 23.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-3.21 (4.478)	-4.92 (3.143)	
		95% CI	(-11.99, 5.57)	(-11.08, 1.24)	
		LS Mean Difference (SE)		-1.71 (5.788)	
		95% CI		(9.63, -13.06)	
		p-value		0.7673	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	41.06	55.88	49.24
		SD, SE	19.979, 5.541	21.284, 5.321	21.680, 4.026
		Median	42.65	63.24	50.00
		Q1, Q3	23.53, 58.82	36.76, 72.79	29.41, 66.18
		Min, Max	8.8, 67.6	19.1, 91.2	8.8, 91.2
		Observed			
		n	13	16	29
		Mean	43.55	48.19	46.11
		SD, SE	18.703, 5.187	18.959, 4.740	18.654, 3.464
		Median	39.71	50.00	44.12
		Q1, Q3	29.41, 58.82	29.41, 66.91	29.41, 64.71
		Min, Max	19.1, 73.5	22.1, 76.6	19.1, 76.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	2.49	-7.70	-3.13
		SD, SE	13.550, 3.758	14.020, 3.505	14.511, 2.695
		Median	7.35	-3.68	0.00
		Q1, Q3	-4.41, 10.29	-13.24, 1.52	-8.82, 7.35
		Min, Max	-26.5, 22.1	-39.7, 8.8	-39.7, 22.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.07 (3.663)	-5.95 (2.702)	
		95% CI	(-7.11, 7.25)	(-11.25, -0.65)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.02 (4.668)	
		95% CI		(3.13, -15.17)	
		p-value		0.1973	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No		N_1	53	51	104
	Baseline	n	53	51	104
		Mean	44.59	48.43	46.47
		SD, SE	20.058, 2.755	18.379, 2.574	19.256, 1.888
		Median	44.12	50.00	47.06
		Q1, Q3	32.35, 60.29	36.76, 60.29	35.29, 60.29
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	44.59	48.43	46.47
		SD, SE	20.058, 2.755	18.379, 2.574	19.256, 1.888
		Median	44.12	50.00	47.06
		Q1, Q3	32.35, 60.29	36.76, 60.29	35.29, 60.29
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
		Observed			
		n	53	51	104
		Mean	40.54	40.72	40.63
		SD, SE	22.163, 3.044	18.855, 2.640	20.508, 2.011
		Median	38.24	42.65	39.71
		Q1, Q3	27.94, 50.00	26.47, 55.88	26.47, 54.41
		Min, Max	2.9, 100.0	4.4, 80.9	2.9, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	-4.05	-7.72	-5.85
		SD, SE	13.313, 1.829	10.786, 1.510	12.221, 1.198
		Median	-2.94	-7.35	-5.88
		Q1, Q3	-10.29, 4.41	-11.76, 1.47	-11.76, 2.94
		Min, Max	-36.8, 26.5	-42.6, 10.3	-42.6, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.54 (2.558)	-3.97 (1.905)	
		95% CI	(-5.55, 4.48)	(-7.70, -0.23)	
		LS Mean Difference (SE)		-3.43 (2.380)	
		95% CI		(1.23, -8.09)	
		p-value		0.1496	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Baseline			
		n	52	50	102
		Mean	44.26	48.55	46.36
		SD, SE	20.107, 2.788	18.546, 2.623	19.382, 1.919
		Median	44.12	50.74	47.06
		Q1, Q3	32.35, 58.82	36.76, 60.29	35.29, 60.29
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 91.2	0.0, 97.1
		Observed			
		n	52	50	102
		Mean	42.42	41.91	42.17
		SD, SE	23.822, 3.304	19.622, 2.775	21.758, 2.154
		Median	39.71	41.91	41.18
		Q1, Q3	27.94, 55.15	29.41, 57.35	27.94, 55.88
		Min, Max	1.5, 98.5	5.9, 83.8	1.5, 98.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	52	50	102
		Mean	-1.84	-6.64	-4.19
		SD, SE	14.994, 2.079	15.842, 2.240	15.527, 1.537
		Median	-2.21	-7.35	-4.41
		Q1, Q3	-10.29, 5.88	-14.71, 0.00	-13.24, 2.94
		Min, Max	-29.4, 41.2	-47.1, 55.9	-47.1, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	1.71 (2.688)	-2.80 (2.555)	
		95% CI	(-3.56, 6.98)	(-7.81, 2.21)	
		LS Mean Difference (SE)		-4.51 (2.870)	
		95% CI		(1.11, -10.14)	
		p-value		0.1157	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes		N_1	38	32	70
	Baseline	n	38	32	70
		Mean	46.32	50.92	48.42
		SD, SE	17.948, 2.912	20.066, 3.547	18.946, 2.264
		Median	45.59	50.74	48.53
		Q1, Q3	35.29, 61.76	39.71, 61.03	36.76, 61.76
		Min, Max	8.8, 72.1	11.8, 91.2	8.8, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	46.32	50.92	48.42
		SD, SE	17.948, 2.912	20.066, 3.547	18.946, 2.264
		Median	45.59	50.74	48.53
		Q1, Q3	35.29, 61.76	39.71, 61.03	36.76, 61.76
		Min, Max	8.8, 72.1	11.8, 91.2	8.8, 91.2
		Observed			
		n	38	32	70
		Mean	42.14	40.90	41.58
		SD, SE	20.240, 3.283	18.071, 3.194	19.151, 2.289
		Median	38.97	39.71	39.71
		Q1, Q3	32.35, 52.94	29.41, 51.47	29.41, 52.94
		Min, Max	8.8, 91.2	11.8, 82.4	8.8, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	-4.18	-10.02	-6.85
		SD, SE	15.991, 2.594	10.796, 1.909	14.074, 1.682
		Median	-2.21	-10.29	-6.62
		Q1, Q3	-11.76, 5.88	-14.71, -2.21	-11.76, 2.94
		Min, Max	-41.2, 23.5	-42.6, 10.3	-42.6, 23.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	1.41 (3.247)	-3.24 (2.260)	
		95% CI	(-4.96, 7.77)	(-7.67, 1.19)	
		LS Mean Difference (SE)		-4.65 (3.060)	
		95% CI		(1.35, -10.64)	
		p-value		0.1290	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	45.91	49.90	47.70
		SD, SE	18.008, 2.961	19.367, 3.536	18.593, 2.272
		Median	45.59	50.74	47.06
		Q1, Q3	35.29, 61.76	36.76, 60.29	35.29, 61.76
		Min, Max	8.8, 72.1	11.8, 91.2	8.8, 91.2
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	44.79	40.44	42.84
		SD, SE	19.487, 3.204	18.221, 3.327	18.915, 2.311
		Median	39.71	38.24	39.71
		Q1, Q3	32.35, 55.88	29.41, 52.94	29.41, 55.88
		Min, Max	11.8, 95.6	7.4, 83.8	7.4, 95.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-1.11	-9.47	-4.85
		SD, SE	15.355, 2.524	18.612, 3.398	17.272, 2.110
		Median	1.47	-9.56	-5.88
		Q1, Q3	-10.29, 8.82	-16.18, 0.00	-16.18, 5.88
		Min, Max	-27.9, 30.9	-47.1, 55.9	-47.1, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.48 (3.068)	-2.76 (2.995)	
		95% CI	(-1.54, 10.49)	(-8.63, 3.11)	
		LS Mean Difference (SE)		-7.24 (3.411)	
		95% CI		(-0.56, -13.93)	
		p-value		0.0338	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No		N_1	28	36	64
	Baseline	n	28	36	64
		Mean	40.60	50.68	46.27
		SD, SE	22.271, 4.209	19.577, 3.263	21.235, 2.654
		Median	42.65	56.36	47.79
		Q1, Q3	27.21, 57.35	36.76, 66.91	31.62, 63.24
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 77.9	0.0, 97.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	40.60	50.68	46.27
		SD, SE	22.271, 4.209	19.577, 3.263	21.235, 2.654
		Median	42.65	56.36	47.79
		Q1, Q3	27.21, 57.35	36.76, 66.91	31.62, 63.24
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 77.9	0.0, 97.1
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	38.24	45.30	42.21
		SD, SE	23.034, 4.353	22.160, 3.693	22.643, 2.830
		Median	36.03	52.94	44.12
		Q1, Q3	19.85, 50.00	28.68, 63.97	26.47, 58.82
		Min, Max	2.9, 100.0	4.4, 77.9	2.9, 100.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-2.36	-5.38	-4.06
		SD, SE	11.073, 2.093	11.544, 1.924	11.351, 1.419
		Median	-2.21	-0.74	-1.47
		Q1, Q3	-9.56, 5.15	-11.76, 2.94	-10.29, 2.94
		Min, Max	-23.5, 26.5	-38.2, 10.3	-38.2, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.61 (2.860)	-4.03 (2.390)	
		95% CI	(-7.21, 4.00)	(-8.71, 0.66)	
		LS Mean Difference (SE)		-2.42 (2.943)	
		95% CI		(3.35, -8.19)	
		p-value		0.4107	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	40.60	50.68	46.27
		SD, SE	22.271, 4.209	19.577, 3.263	21.235, 2.654
		Median	42.65	56.36	47.79
		Q1, Q3	27.21, 57.35	36.76, 66.91	31.62, 63.24
		Min, Max	0.0, 97.1	7.4, 77.9	0.0, 97.1
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	39.81	45.93	43.25
		SD, SE	26.588, 5.025	20.433, 3.406	23.330, 2.916
		Median	36.03	47.79	41.91
		Q1, Q3	19.12, 53.68	28.68, 63.97	25.00, 62.50
		Min, Max	1.5, 98.5	5.9, 76.6	1.5, 98.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.79	-4.75	-3.02
		SD, SE	14.108, 2.666	11.772, 1.962	12.893, 1.612
		Median	-2.94	-2.94	-2.94
		Q1, Q3	-10.29, 5.15	-11.03, 1.52	-10.29, 2.94
		Min, Max	-29.4, 41.2	-37.9, 19.1	-37.9, 41.2
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.03 (3.197)	-3.40 (2.675)	
		95% CI	(-6.30, 6.24)	(-8.65, 1.84)	
		LS Mean Difference (SE)		-3.37 (3.365)	
		95% CI		(3.22, -9.97)	
		p-value		0.3161	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High		N_1	29	37	66
	Baseline	n	29	37	66
		Mean	52.08	57.51	55.12
		SD, SE	16.250, 3.018	19.026, 3.128	17.934, 2.207
		Median	57.35	60.29	58.09
		Q1, Q3	44.12, 64.71	47.06, 69.12	44.12, 67.65
		Min, Max	8.8, 72.1	11.8, 91.2	8.8, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	52.08	57.51	55.12
		SD, SE	16.250, 3.018	19.026, 3.128	17.934, 2.207
		Median	57.35	60.29	58.09
		Q1, Q3	44.12, 64.71	47.06, 69.12	44.12, 67.65
		Min, Max	8.8, 72.1	11.8, 91.2	8.8, 91.2
		Observed			
		n	29	37	66
		Mean	50.10	49.96	50.02
		SD, SE	18.713, 3.475	20.099, 3.304	19.355, 2.382
		Median	47.06	52.94	47.79
		Q1, Q3	36.76, 63.24	36.76, 66.18	36.76, 64.71
		Min, Max	22.1, 91.2	5.9, 82.4	5.9, 91.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	-1.98	-7.55	-5.10
		SD, SE	15.913, 2.955	12.246, 2.013	14.139, 1.740
		Median	-1.47	-7.35	-5.15
		Q1, Q3	-8.82, 8.82	-11.76, 1.47	-11.76, 2.94
		Min, Max	-36.8, 26.5	-42.6, 10.3	-42.6, 26.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	1.29 (3.156)	-3.37 (1.948)	
		95% CI	(-4.90, 7.47)	(-7.19, 0.45)	
		LS Mean Difference (SE)		-4.66 (3.509)	
		95% CI		(2.22, -11.53)	
		p-value		0.1846	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	51.73	56.62	54.48
		SD, SE	16.440, 3.107	18.490, 3.082	17.656, 2.207
		Median	57.35	59.56	57.35
		Q1, Q3	43.38, 64.71	45.59, 68.38	44.12, 67.65
		Min, Max	8.8, 72.1	11.8, 91.2	8.8, 91.2
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	51.26	50.86	51.04
		SD, SE	19.786, 3.739	17.344, 2.891	18.301, 2.288
		Median	46.32	52.21	48.53
		Q1, Q3	37.50, 65.44	37.50, 66.18	37.50, 66.18
		Min, Max	11.8, 95.6	17.6, 83.8	11.8, 95.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.47	-5.75	-3.44
		SD, SE	15.003, 2.835	16.651, 2.775	16.046, 2.006
		Median	1.47	-5.88	-2.94
		Q1, Q3	-8.09, 8.82	-13.97, 2.85	-13.24, 5.15
		Min, Max	-27.9, 26.5	-39.7, 55.9	-39.7, 55.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	2.81 (3.013)	-1.78 (2.264)	
		95% CI	(-3.10, 8.71)	(-6.22, 2.65)	
		LS Mean Difference (SE)		-4.59 (3.438)	
		95% CI		(2.15, -11.33)	
		p-value		0.1819	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low		N_1	36	30	66
	Baseline	n	36	30	66
		Mean	35.83	42.35	38.79
		SD, SE	17.994, 2.999	17.653, 3.223	18.003, 2.216
		Median	37.50	41.18	39.71
		Q1, Q3	23.53, 50.74	29.41, 57.35	26.47, 54.41
		Min, Max	0.0, 66.2	7.4, 76.5	0.0, 76.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	35.83	42.35	38.79
		SD, SE	17.994, 2.999	17.653, 3.223	18.003, 2.216
		Median	37.50	41.18	39.71
		Q1, Q3	23.53, 50.74	29.41, 57.35	26.47, 54.41
		Min, Max	0.0, 66.2	7.4, 76.5	0.0, 76.5
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	31.09	34.51	32.64
		SD, SE	17.337, 2.889	17.595, 3.212	17.404, 2.142
		Median	32.35	34.56	32.35
		Q1, Q3	14.71, 44.12	20.59, 50.00	16.18, 45.59
		Min, Max	2.9, 76.5	4.4, 67.6	2.9, 76.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-4.74	-7.84	-6.15
		SD, SE	12.617, 2.103	10.465, 1.911	11.705, 1.441
		Median	-2.94	-6.62	-4.41
		Q1, Q3	-11.03, 3.68	-13.24, 0.00	-11.76, 1.47
		Min, Max	-41.2, 17.6	-32.4, 10.3	-41.2, 17.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-9.29 (2.124)	-11.14 (2.169)	
		95% CI	(-13.45, -5.12)	(-15.39, -6.89)	
		LS Mean Difference (SE)		-1.85 (2.803)	
		95% CI		(3.64, -7.35)	
		p-value		0.5087	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Baseline			
		n	36	29	65
		Mean	35.83	42.34	38.73
		SD, SE	17.994, 2.999	17.965, 3.336	18.137, 2.250
		Median	37.50	39.71	39.71
		Q1, Q3	23.53, 50.74	29.41, 57.35	26.47, 54.41
		Min, Max	0.0, 66.2	7.4, 76.5	0.0, 76.5
		Observed			
		n	36	29	65
		Mean	34.40	33.47	33.98
		SD, SE	20.655, 3.442	17.815, 3.308	19.297, 2.394
		Median	30.88	29.41	29.41
		Q1, Q3	19.85, 44.85	22.06, 44.12	22.06, 44.12
		Min, Max	1.5, 92.6	5.9, 73.5	1.5, 92.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.2.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in the Physical Function score of WOMAC
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	29	65
		Mean	-1.43	-8.87	-4.75
		SD, SE	14.896, 2.483	13.538, 2.514	14.678, 1.821
		Median	-2.94	-7.35	-4.41
		Q1, Q3	-10.29, 5.88	-16.18, 0.00	-13.24, 1.47
		Min, Max	-29.4, 41.2	-47.1, 17.6	-47.1, 41.2
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-5.98 (2.351)	-12.00 (2.636)	
		95% CI	(-10.59, -1.37)	(-17.16, -6.83)	
		LS Mean Difference (SE)		-6.02 (3.393)	
		95% CI		(0.63, -12.67)	
		p-value		0.0761	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for WOMAC Physical Function as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of WOMAC Physical Function as a covariate, with compound symmetry covariance
structure.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_womac_pf_SUB.sas

Table 2.2.10.2.2.24.1
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Worst Pain at BL <= 6	N1	17	27
	Responder - n(%)	5 (29.4%)	8 (29.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-0.2%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	28.8%	28.8%
	95% C.I.	11.5%, 55.5%	13.3%, 51.4%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.000	
	95% C.I. of odds ratio	0.253, 3.959	
	P-value	1.0000	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.993 (0.388, 2.537), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.000 (0.263, 3.802), 1.0000	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.002 (-0.279, 0.275)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.1
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Worst Pain at BL > 6	N1	51	39
	Responder - n(%)	19 (37.3%)	10 (25.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	11.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	36.9%	25.3%
	95% C.I.	23.0%, 53.5%	12.4%, 44.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.731	
	95% C.I. of odds ratio	0.677, 4.426	
	P-value	0.2487	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.453 (0.764, 2.762), 0.2647	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.731 (0.686, 4.368), 0.2456	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.116 (-0.075, 0.307)	
	P-value	0.2647	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.2
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Average Pain at BL <= 6	N1	48	49
	Responder - n(%)	16 (33.3%)	12 (24.5%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	8.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	33.6%	24.7%
	95% C.I.	20.5%, 49.8%	13.5%, 40.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.539	
	95% C.I. of odds ratio	0.627, 3.779	
	P-value	0.3432	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.361 (0.722, 2.566), 0.3763	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.539 (0.634, 3.736), 0.3408	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.088 (-0.091, 0.268)	
	P-value	0.3763	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.2
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Average Pain at BL > 6	N1	20	17
	Responder - n(%)	8 (40.0%)	6 (35.3%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	4.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	38.0%	32.1%
	95% C.I.	17.4%, 64.1%	10.8%, 64.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.299	
	95% C.I. of odds ratio	0.309, 5.457	
	P-value	0.7135	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.133 (0.490, 2.620), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.299 (0.325, 5.186), 0.7112	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.047 (-0.266, 0.360)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.3
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
North America/EU	N1	58	58
	Responder - n(%)	22 (37.9%)	16 (27.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	10.3%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	37.7%	27.3%
	95% C.I.	25.2%, 52.1%	16.1%, 42.4%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.611	
	95% C.I. of odds ratio	0.725, 3.578	
	P-value	0.2388	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.375 (0.808, 2.339), 0.3226	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.611 (0.732, 3.547), 0.2363	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.103 (-0.066, 0.273)	
	P-value	0.3226	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.3
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Asia	N1	10	8
	Responder - n(%)	2 (20.0%)	2 (25.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-5.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	0.1%	0.1%
	95% C.I.	0.0%, 100.0%	0.0%, 100.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.714	
	95% C.I. of odds ratio	0.060, 8.444	
	P-value	0.7755	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.800 (0.142, 4.492), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.714 (0.074, 6.922), 0.7715	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.050 (-0.439, 0.339)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.4
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Sex = Male	N1	24	23
	Responder - n(%)	10 (41.7%)	6 (26.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	15.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	42.3%	26.7%
	95% C.I.	21.9%, 65.7%	10.5%, 53.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.010	
	95% C.I. of odds ratio	0.561, 7.199	
	P-value	0.2762	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.597 (0.693, 3.681), 0.3587	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.009 (0.581, 6.950), 0.2703	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.156 (-0.111, 0.422)	
	P-value	0.3587	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.4
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Sex = Female	N1	44	43
	Responder - n(%)	14 (31.8%)	12 (27.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	3.9%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	31.0%	26.8%
	95% C.I.	18.0%, 47.8%	14.3%, 44.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.222	
	95% C.I. of odds ratio	0.478, 3.126	
	P-value	0.6724	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.140 (0.597, 2.176), 0.8156	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.222 (0.484, 3.084), 0.6714	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.039 (-0.153, 0.231)	
	P-value	0.8156	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.5
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Race = White	N1	55	53
	Responder - n(%)	22 (40.0%)	15 (28.3%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	11.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	39.3%	27.4%
	95% C.I.	26.3%, 53.9%	15.9%, 43.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.713	
	95% C.I. of odds ratio	0.753, 3.894	
	P-value	0.1969	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.413 (0.826, 2.418), 0.2280	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.713 (0.760, 3.857), 0.1940	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.117 (-0.060, 0.294)	
	P-value	0.2280	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.5
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Race = Non-White	N1	13	13
	Responder - n(%)	2 (15.4%)	3 (23.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-7.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	0.1%	0.1%
	95% C.I.	0.0%, 100.0%	0.0%, 100.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.600	
	95% C.I. of odds ratio	0.072, 4.969	
	P-value	0.6219	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.667 (0.133, 3.354), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.600 (0.081, 4.447), 0.6172	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.077 (-0.378, 0.225)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.6
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Age <= 41 Years	N1	31	36
	Responder - n(%)	10 (32.3%)	12 (33.3%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-1.1%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	32.3%	33.3%
	95% C.I.	18.1%, 50.6%	19.8%, 50.3%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.952	
	95% C.I. of odds ratio	0.336, 2.702	
	P-value	0.9258	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.968 (0.486, 1.926), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.952 (0.342, 2.650), 0.9256	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.011 (-0.236, 0.215)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.6
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Age > 41 Years	N1	37	30
	Responder - n(%)	14 (37.8%)	6 (20.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	17.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	37.8%	20.0%
	95% C.I.	23.5%, 54.6%	8.9%, 38.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.439	
	95% C.I. of odds ratio	0.779, 7.636	
	P-value	0.1236	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.892 (0.828, 4.323), 0.1790	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.439 (0.796, 7.473), 0.1186	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.178 (-0.034, 0.390)	
	P-value	0.1790	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.7
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	N1	39	41
	Responder - n(%)	11 (28.2%)	13 (31.7%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-3.5%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	26.0%	28.3%
	95% C.I.	13.3%, 44.6%	13.9%, 49.2%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.888	
	95% C.I. of odds ratio	0.330, 2.390	
	P-value	0.8123	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.890 (0.454, 1.743), 0.8096	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.888 (0.335, 2.353), 0.8117	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.035 (-0.236, 0.166)	
	P-value	0.8096	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.7
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	N1	29	25
	Responder - n(%)	13 (44.8%)	5 (20.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	24.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	46.9%	21.3%
	95% C.I.	27.8%, 66.9%	8.6%, 43.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	3.264	
	95% C.I. of odds ratio	0.930, 11.460	
	P-value	0.0643	
	RR[3] (95% CI), P-value	2.241 (0.928, 5.414), 0.0825	
	ARR[3] (95% CI), P-value	3.264 (0.958, 11.124), 0.0586	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.248 (0.009, 0.488)	
	P-value	0.0825	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.8
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	N1	30	37
	Responder - n(%)	9 (30.0%)	9 (24.3%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	5.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	26.7%	20.8%
	95% C.I.	12.0%, 49.3%	8.4%, 42.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.394	
	95% C.I. of odds ratio	0.456, 4.256	
	P-value	0.5545	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.233 (0.561, 2.714), 0.7823	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.394 (0.466, 4.167), 0.5524	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.057 (-0.158, 0.271)	
	P-value	0.7823	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.8
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	N1	38	29
	Responder - n(%)	15 (39.5%)	9 (31.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	8.4%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	39.9%	31.5%
	95% C.I.	24.4%, 57.6%	16.1%, 52.4%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.444	
	95% C.I. of odds ratio	0.509, 4.095	
	P-value	0.4842	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.272 (0.651, 2.487), 0.6084	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.444 (0.519, 4.016), 0.4816	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.084 (-0.145, 0.314)	
	P-value	0.6084	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.9
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	N1	32	42
	Responder - n(%)	10 (31.3%)	8 (19.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	12.2%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	29.5%	17.3%
	95% C.I.	15.0%, 49.7%	7.4%, 35.3%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.000	
	95% C.I. of odds ratio	0.663, 6.036	
	P-value	0.2148	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.641 (0.731, 3.681), 0.2787	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.000 (0.675, 5.924), 0.2107	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.122 (-0.078, 0.322)	
	P-value	0.2787	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.9
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	N1	35	24
	Responder - n(%)	14 (40.0%)	10 (41.7%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-1.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	40.4%	42.1%
	95% C.I.	23.7%, 59.6%	22.2%, 65.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.930	
	95% C.I. of odds ratio	0.315, 2.746	
	P-value	0.8936	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.960 (0.515, 1.791), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.930 (0.322, 2.683), 0.8931	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.017 (-0.272, 0.239)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.10
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	N1	30	37
	Responder - n(%)	8 (26.7%)	9 (24.3%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	2.3%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	23.7%	20.5%
	95% C.I.	10.4%, 45.4%	8.3%, 42.3%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.204	
	95% C.I. of odds ratio	0.384, 3.777	
	P-value	0.7463	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.096 (0.482, 2.493), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.204 (0.392, 3.697), 0.7452	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.023 (-0.187, 0.234)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.10
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	N1	38	29
	Responder - n(%)	16 (42.1%)	9 (31.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	11.1%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	42.9%	31.8%
	95% C.I.	26.6%, 60.9%	16.3%, 52.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.610	
	95% C.I. of odds ratio	0.571, 4.543	
	P-value	0.3621	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.357 (0.702, 2.621), 0.4470	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.610 (0.582, 4.454), 0.3587	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.111 (-0.119, 0.341)	
	P-value	0.4470	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.11
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Pain Medication Use at BL = Yes	N1	47	44
	Responder - n(%)	19 (40.4%)	11 (25.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	15.4%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	38.4%	22.8%
	95% C.I.	24.5%, 54.4%	11.8%, 39.4%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.114	
	95% C.I. of odds ratio	0.843, 5.300	
	P-value	0.1093	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.617 (0.871, 3.001), 0.1267	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.114 (0.854, 5.234), 0.1057	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.154 (-0.036, 0.344)	
	P-value	0.1267	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.11
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Pain Medication Use at BL cat=No	N1	21	22
	Responder - n(%)	5 (23.8%)	7 (31.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-8.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	28.3%	38.1%
	95% C.I.	10.4%, 57.2%	15.3%, 67.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.641	
	95% C.I. of odds ratio	0.157, 2.612	
	P-value	0.5255	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.748 (0.281, 1.993), 0.7360	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.641 (0.164, 2.503), 0.5220	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.080 (-0.347, 0.186)	
	P-value	0.7360	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.12
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	N1	17	13
	Responder - n(%)	5 (29.4%)	2 (15.4%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	14.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	31.4%	16.6%
	95% C.I.	12.1%, 60.3%	3.7%, 50.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.296	
	95% C.I. of odds ratio	0.336, 15.708	
	P-value	0.3829	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.912 (0.439, 8.334), 0.4268	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.296 (0.366, 14.412), 0.3750	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.140 (-0.152, 0.432)	
	P-value	0.4268	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.12
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	N1	51	53
	Responder - n(%)	19 (37.3%)	16 (30.2%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	7.1%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	36.2%	28.8%
	95% C.I.	22.9%, 52.0%	16.5%, 45.5%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.398	
	95% C.I. of odds ratio	0.607, 3.219	
	P-value	0.4276	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.234 (0.717, 2.123), 0.5347	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.398 (0.613, 3.187), 0.4257	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.071 (-0.111, 0.252)	
	P-value	0.5347	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.14
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	N1	32	38
	Responder - n(%)	15 (46.9%)	10 (26.3%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	20.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	45.8%	25.5%
	95% C.I.	25.3%, 67.9%	11.8%, 46.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.469	
	95% C.I. of odds ratio	0.890, 6.850	
	P-value	0.0815	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.781 (0.932, 3.403), 0.0857	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.469 (0.907, 6.725), 0.0770	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.206 (-0.017, 0.428)	
	P-value	0.0857	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.14
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	N1	36	28
	Responder - n(%)	9 (25.0%)	8 (28.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-3.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	25.7%	30.1%
	95% C.I.	13.5%, 43.3%	14.6%, 52.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.802	
	95% C.I. of odds ratio	0.252, 2.552	
	P-value	0.7044	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.875 (0.388, 1.975), 0.7818	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.802 (0.258, 2.494), 0.7030	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.036 (-0.255, 0.183)	
	P-value	0.7818	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.15
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
6MWT score at BL = High	N1	37	29
	Responder - n(%)	12 (32.4%)	6 (20.7%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	11.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	30.8%	18.8%
	95% C.I.	16.4%, 50.1%	7.1%, 41.2%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.915	
	95% C.I. of odds ratio	0.593, 6.187	
	P-value	0.2724	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.568 (0.669, 3.671), 0.4050	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.915 (0.606, 6.049), 0.2682	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.117 (-0.093, 0.328)	
	P-value	0.4050	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.10.2.2.24.15
Subgroup Analysis: WOMAC Physical Functioning responder analyses(9.3 nu)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
6MWT score at BL = Low	N1	30	36
	Responder - n(%)	12 (40.0%)	12 (33.3%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	6.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	40.5%	33.9%
	95% C.I.	23.1%, 60.7%	18.4%, 53.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.326	
	95% C.I. of odds ratio	0.473, 3.715	
	P-value	0.5860	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.200 (0.635, 2.268), 0.6152	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.326 (0.483, 3.642), 0.5841	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.067 (-0.167, 0.300)	
	P-value	0.6152	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADWOMAC.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_womac.sas

Table 2.2.2.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6		N_1	27	17	44
	Baseline	n	27	17	44
		Mean	5.18	5.01	5.12
		SD, SE	0.916, 0.176	0.936, 0.227	0.917, 0.138
		Median	5.50	5.13	5.25
		Q1, Q3	4.63, 5.88	4.13, 5.75	4.56, 5.88
		Min, Max	3.1, 6.1	3.0, 6.1	3.0, 6.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	5.18	5.01	5.12
		SD, SE	0.916, 0.176	0.936, 0.227	0.917, 0.138
		Median	5.50	5.13	5.25
		Q1, Q3	4.63, 5.88	4.13, 5.75	4.56, 5.88
		Min, Max	3.1, 6.1	3.0, 6.1	3.0, 6.1
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	4.98	4.40	4.76
		SD, SE	1.987, 0.382	1.165, 0.283	1.725, 0.260
		Median	4.75	4.88	4.81
		Q1, Q3	3.63, 6.75	3.63, 5.43	3.63, 6.00
		Min, Max	0.6, 8.3	2.1, 6.0	0.6, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-0.20	-0.61	-0.36
		SD, SE	1.638, 0.315	1.203, 0.292	1.484, 0.224
		Median	-0.13	-0.40	-0.19
		Q1, Q3	-0.96, 0.88	-1.20, 0.13	-1.10, 0.56
		Min, Max	-3.9, 2.4	-3.0, 1.4	-3.9, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.09 (0.342)	-0.59 (0.347)	
		95% CI	(-0.76, 0.58)	(-1.27, 0.09)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.50 (0.423)	
		95% CI		(0.33, -1.33)	
		p-value		0.2377	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	5.18	5.01	5.12
		SD, SE	0.916, 0.176	0.936, 0.227	0.917, 0.138
		Median	5.50	5.13	5.25
		Q1, Q3	4.63, 5.88	4.13, 5.75	4.56, 5.88
		Min, Max	3.1, 6.1	3.0, 6.1	3.0, 6.1
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	4.89	4.18	4.62
		SD, SE	1.845, 0.355	1.281, 0.311	1.671, 0.252
		Median	4.75	4.13	4.75
		Q1, Q3	3.63, 5.88	3.13, 5.38	3.38, 5.47
		Min, Max	0.4, 8.5	2.5, 6.8	0.4, 8.5

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-0.29	-0.83	-0.50
		SD, SE	2.008, 0.387	0.989, 0.240	1.695, 0.256
		Median	-0.75	-0.75	-0.75
		Q1, Q3	-1.38, 0.25	-1.50, -0.26	-1.38, 0.06
		Min, Max	-4.9, 4.3	-2.6, 1.0	-4.9, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.18 (0.311)	-0.81 (0.318)	
		95% CI	(-0.79, 0.42)	(-1.44, -0.19)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.63 (0.435)	
		95% CI		(0.22, -1.48)	
		p-value		0.1485	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6		N_1	39	51	90
	Baseline	n	39	51	90
		Mean	7.49	7.40	7.44
		SD, SE	0.844, 0.135	0.742, 0.104	0.785, 0.083
		Median	7.38	7.38	7.38
		Q1, Q3	6.88, 8.25	6.75, 8.00	6.75, 8.00
		Min, Max	6.1, 9.1	6.3, 8.9	6.1, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	7.49	7.40	7.44
		SD, SE	0.844, 0.135	0.742, 0.104	0.785, 0.083
		Median	7.38	7.38	7.38
		Q1, Q3	6.88, 8.25	6.75, 8.00	6.75, 8.00
		Min, Max	6.1, 9.1	6.3, 8.9	6.1, 9.1
		Observed			
		n	39	51	90
		Mean	6.75	6.52	6.62
		SD, SE	1.590, 0.255	1.607, 0.225	1.595, 0.168
		Median	6.88	6.88	6.88
		Q1, Q3	5.60, 8.13	5.88, 7.50	5.88, 7.75
		Min, Max	2.9, 9.9	1.9, 9.6	1.9, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	-0.74	-0.89	-0.82
		SD, SE	1.486, 0.238	1.543, 0.216	1.512, 0.159
		Median	-0.38	-0.50	-0.44
		Q1, Q3	-1.75, 0.38	-1.29, 0.00	-1.50, 0.00
		Min, Max	-4.0, 2.1	-6.1, 1.3	-6.1, 2.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.51 (0.298)	-0.68 (0.253)	
		95% CI	(-1.10, 0.07)	(-1.18, -0.19)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.17 (0.316)	
		95% CI		(0.45, -0.79)	
		p-value		0.5916	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	38	50	88
		Mean	7.45	7.41	7.43
		SD, SE	0.829, 0.135	0.750, 0.106	0.781, 0.083
		Median	7.31	7.38	7.38
		Q1, Q3	6.88, 8.00	6.75, 8.00	6.75, 8.00
		Min, Max	6.1, 9.1	6.3, 8.9	6.1, 9.1
		Observed			
		n	38	50	88
		Mean	6.94	6.38	6.62
		SD, SE	1.685, 0.273	1.777, 0.251	1.750, 0.187
		Median	6.94	6.75	6.84
		Q1, Q3	6.25, 8.50	5.13, 7.63	5.72, 7.94
		Min, Max	3.1, 9.9	2.1, 9.3	2.1, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	38	50	88
		Mean	-0.52	-1.03	-0.81
		SD, SE	1.580, 0.256	1.722, 0.244	1.672, 0.178
		Median	-0.43	-0.85	-0.56
		Q1, Q3	-1.13, 0.54	-2.13, 0.25	-1.75, 0.44
		Min, Max	-3.8, 2.5	-5.9, 1.6	-5.9, 2.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.36 (0.312)	-0.81 (0.281)	
		95% CI	(-0.97, 0.25)	(-1.36, -0.26)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.45 (0.344)	
		95% CI		(0.23, -1.12)	
		p-value		0.1944	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6		N_1	49	48	97
	Baseline	n	49	48	97
		Mean	5.98	6.32	6.15
		SD, SE	1.158, 0.165	1.211, 0.175	1.190, 0.121
		Median	6.13	6.44	6.25
		Q1, Q3	5.25, 6.88	5.69, 7.13	5.63, 7.13
		Min, Max	3.1, 7.9	3.0, 8.3	3.0, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	5.98	6.32	6.15
		SD, SE	1.158, 0.165	1.211, 0.175	1.190, 0.121
		Median	6.13	6.44	6.25
		Q1, Q3	5.25, 6.88	5.69, 7.13	5.63, 7.13
		Min, Max	3.1, 7.9	3.0, 8.3	3.0, 8.3
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	5.52	5.47	5.49
		SD, SE	1.854, 0.265	1.643, 0.237	1.744, 0.177
		Median	6.00	5.63	5.63
		Q1, Q3	4.00, 7.00	4.25, 6.81	4.25, 6.88
		Min, Max	0.6, 8.4	1.9, 8.1	0.6, 8.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-0.46	-0.85	-0.65
		SD, SE	1.595, 0.228	1.492, 0.215	1.549, 0.157
		Median	-0.25	-0.50	-0.38
		Q1, Q3	-1.75, 0.50	-1.16, 0.00	-1.25, 0.25
		Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.4	-6.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.33 (0.233)	-0.61 (0.225)	
		95% CI	(-0.78, 0.13)	(-1.05, -0.17)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.28 (0.291)	
		95% CI		(0.29, -0.85)	
		p-value		0.3318	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	5.98	6.32	6.15
		SD, SE	1.158, 0.165	1.211, 0.175	1.190, 0.121
		Median	6.13	6.44	6.25
		Q1, Q3	5.25, 6.88	5.69, 7.13	5.63, 7.13
		Min, Max	3.1, 7.9	3.0, 8.3	3.0, 8.3
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	5.52	5.32	5.42
		SD, SE	1.846, 0.264	1.808, 0.261	1.820, 0.185
		Median	5.88	5.38	5.38
		Q1, Q3	4.50, 6.88	3.56, 6.81	4.13, 6.88
		Min, Max	0.4, 9.0	2.1, 8.8	0.4, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-0.46	-0.99	-0.72
		SD, SE	1.862, 0.266	1.573, 0.227	1.737, 0.176
		Median	-0.50	-0.81	-0.63
		Q1, Q3	-1.38, 0.25	-1.63, 0.13	-1.50, 0.25
		Min, Max	-4.9, 4.3	-5.9, 1.6	-5.9, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.33 (0.252)	-0.75 (0.247)	
		95% CI	(-0.82, 0.17)	(-1.24, -0.27)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.43 (0.321)	
		95% CI		(0.20, -1.05)	
		p-value		0.1847	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6		N_1	17	20	37
	Baseline	n	17	20	37
		Mean	8.17	7.98	8.07
		SD, SE	0.748, 0.181	0.591, 0.132	0.664, 0.109
		Median	8.25	8.00	8.13
		Q1, Q3	7.83, 8.75	7.50, 8.38	7.63, 8.63
		Min, Max	6.1, 9.1	6.5, 8.9	6.1, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	8.17	7.98	8.07
		SD, SE	0.748, 0.181	0.591, 0.132	0.664, 0.109
		Median	8.25	8.00	8.13
		Q1, Q3	7.83, 8.75	7.50, 8.38	7.63, 8.63
		Min, Max	6.1, 9.1	6.5, 8.9	6.1, 9.1
		Observed			
		n	17	20	37
		Mean	7.48	7.23	7.35
		SD, SE	1.478, 0.358	1.396, 0.312	1.419, 0.233
		Median	7.88	7.50	7.57
		Q1, Q3	6.43, 8.63	6.81, 8.00	6.75, 8.25
		Min, Max	4.8, 9.9	2.9, 9.6	2.9, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	-0.69	-0.75	-0.72
		SD, SE	1.493, 0.362	1.420, 0.318	1.434, 0.236
		Median	-0.38	-0.31	-0.38
		Q1, Q3	-1.25, 0.04	-1.38, -0.06	-1.29, 0.00
		Min, Max	-4.0, 1.5	-5.1, 1.3	-5.1, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.59 (0.408)	-0.74 (0.133)	
		95% CI	(-1.39, 0.21)	(-1.00, -0.48)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.15 (0.477)	
		95% CI		(0.79, -1.09)	
		p-value		0.7536	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	16	19	35
		Mean	8.13	8.01	8.07
		SD, SE	0.756, 0.189	0.589, 0.135	0.663, 0.112
		Median	8.25	8.00	8.13
		Q1, Q3	7.73, 8.69	7.50, 8.38	7.63, 8.63
		Min, Max	6.1, 9.1	6.5, 8.9	6.1, 9.1
		Observed			
		n	16	19	35
		Mean	7.82	7.08	7.42
		SD, SE	1.463, 0.366	1.614, 0.370	1.570, 0.265
		Median	8.44	7.63	7.63
		Q1, Q3	6.88, 8.75	6.25, 8.13	6.25, 8.63
		Min, Max	4.6, 9.9	3.4, 9.3	3.4, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	16	19	35
		Mean	-0.31	-0.94	-0.65
		SD, SE	1.444, 0.361	1.585, 0.364	1.533, 0.259
		Median	-0.06	-0.75	-0.50
		Q1, Q3	-0.81, 0.58	-2.13, 0.38	-1.75, 0.54
		Min, Max	-3.3, 2.4	-4.6, 1.3	-4.6, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.40 (0.430)	-0.91 (0.155)	
		95% CI	(-1.24, 0.45)	(-1.22, -0.61)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.52 (0.506)	
		95% CI		(0.47, -1.51)	
		p-value		0.3070	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU		N_1	58	58	116
	Baseline	n	58	58	116
		Mean	6.63	6.90	6.76
		SD, SE	1.435, 0.188	1.152, 0.151	1.302, 0.121
		Median	6.63	7.13	6.85
		Q1, Q3	5.88, 7.63	6.25, 7.88	6.00, 7.79
		Min, Max	3.4, 9.1	3.9, 8.8	3.4, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	6.63	6.90	6.76
		SD, SE	1.435, 0.188	1.152, 0.151	1.302, 0.121
		Median	6.63	7.13	6.85
		Q1, Q3	5.88, 7.63	6.25, 7.88	6.00, 7.79
		Min, Max	3.4, 9.1	3.9, 8.8	3.4, 9.1
		Observed			
		n	58	58	116
		Mean	6.08	6.00	6.04
		SD, SE	1.961, 0.258	1.814, 0.238	1.881, 0.175
		Median	6.46	6.38	6.38
		Q1, Q3	4.75, 7.25	5.00, 7.38	4.75, 7.38
		Min, Max	0.6, 9.9	1.9, 9.6	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Change from Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	-0.55	-0.89	-0.72
		SD, SE	1.560, 0.205	1.482, 0.195	1.525, 0.142
		Median	-0.31	-0.50	-0.39
		Q1, Q3	-1.75, 0.50	-1.25, 0.00	-1.38, 0.08
		Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.3	-6.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.58 (0.201)	-0.86 (0.190)	
		95% CI	(-0.97, -0.18)	(-1.24, -0.49)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.29 (0.275)	
		95% CI		(0.25, -0.83)	
		p-value		0.2947	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Baseline			
		n	57	57	114
		Mean	6.59	6.89	6.74
		SD, SE	1.419, 0.188	1.160, 0.154	1.299, 0.122
		Median	6.50	7.13	6.79
		Q1, Q3	5.88, 7.63	6.25, 7.88	6.00, 7.75
		Min, Max	3.4, 9.1	3.9, 8.8	3.4, 9.1
		Observed			
		n	57	57	114
		Mean	6.23	5.83	6.03
		SD, SE	1.945, 0.258	1.856, 0.246	1.903, 0.178
		Median	6.25	6.00	6.19
		Q1, Q3	4.75, 7.63	4.50, 7.38	4.63, 7.63
		Min, Max	0.4, 9.9	2.1, 9.3	0.4, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Change from Baseline			
		n	57	57	114
		Mean	-0.36	-1.06	-0.71
		SD, SE	1.796, 0.238	1.582, 0.209	1.721, 0.161
		Median	-0.37	-0.88	-0.63
		Q1, Q3	-1.21, 0.54	-1.75, 0.13	-1.63, 0.25
		Min, Max	-4.9, 4.3	-5.9, 1.6	-5.9, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.43 (0.228)	-1.02 (0.202)	
		95% CI	(-0.88, 0.01)	(-1.42, -0.63)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.59 (0.302)	
		95% CI		(0.00, -1.18)	
		p-value		0.0509	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia		N_1	8	10	18
	Baseline	n	8	10	18
		Mean	5.92	6.27	6.12
		SD, SE	1.346, 0.476	1.993, 0.630	1.697, 0.400
		Median	5.94	6.75	6.38
		Q1, Q3	5.50, 7.06	4.13, 7.50	5.25, 7.25
		Min, Max	3.1, 7.3	3.0, 8.9	3.0, 8.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	5.92	6.27	6.12
		SD, SE	1.346, 0.476	1.993, 0.630	1.697, 0.400
		Median	5.94	6.75	6.38
		Q1, Q3	5.50, 7.06	4.13, 7.50	5.25, 7.25
		Min, Max	3.1, 7.3	3.0, 8.9	3.0, 8.9
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	5.63	5.89	5.77
		SD, SE	1.988, 0.703	1.499, 0.474	1.684, 0.397
		Median	6.19	6.44	6.25
		Q1, Q3	4.00, 7.19	4.25, 7.00	4.25, 7.00
		Min, Max	2.4, 7.9	3.6, 7.6	2.4, 7.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	-0.30	-0.38	-0.34
		SD, SE	1.654, 0.585	1.320, 0.418	1.432, 0.338
		Median	-0.13	-0.03	-0.03
		Q1, Q3	-1.56, 0.63	-0.75, 0.38	-0.75, 0.50
		Min, Max	-2.6, 2.4	-3.1, 1.4	-3.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.16 (0.434)	-0.21 (0.312)	
		95% CI	(-1.02, 0.69)	(-0.83, 0.40)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.05 (0.545)	
		95% CI		(1.02, -1.12)	
		p-value		0.9275	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	5.92	6.27	6.12
		SD, SE	1.346, 0.476	1.993, 0.630	1.697, 0.400
		Median	5.94	6.75	6.38
		Q1, Q3	5.50, 7.06	4.13, 7.50	5.25, 7.25
		Min, Max	3.1, 7.3	3.0, 8.9	3.0, 8.9
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	5.06	5.78	5.46
		SD, SE	2.330, 0.824	2.341, 0.740	2.295, 0.541
		Median	4.88	6.06	5.44
		Q1, Q3	3.06, 7.00	3.38, 7.50	3.38, 7.38
		Min, Max	2.0, 8.6	2.5, 8.8	2.0, 8.8

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	-0.86	-0.50	-0.66
		SD, SE	1.495, 0.528	1.442, 0.456	1.434, 0.338
		Median	-0.75	-0.44	-0.50
		Q1, Q3	-1.88, 0.00	-1.00, 0.50	-1.13, 0.25
		Min, Max	-3.1, 1.5	-3.1, 1.3	-3.1, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.73 (0.427)	-0.33 (0.394)	
		95% CI	(-1.56, 0.11)	(-1.11, 0.44)	
		LS Mean Difference (SE)		0.39 (0.588)	
		95% CI		(1.55, -0.76)	
		p-value		0.5036	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male		N_1	23	24	47
	Baseline	n	23	24	47
		Mean	6.35	6.50	6.43
		SD, SE	1.217, 0.254	1.597, 0.326	1.411, 0.206
		Median	6.50	6.73	6.50
		Q1, Q3	5.25, 7.13	5.41, 7.81	5.25, 7.50
		Min, Max	3.4, 8.3	3.0, 8.9	3.0, 8.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	6.35	6.50	6.43
		SD, SE	1.217, 0.254	1.597, 0.326	1.411, 0.206
		Median	6.50	6.73	6.50
		Q1, Q3	5.25, 7.13	5.41, 7.81	5.25, 7.50
		Min, Max	3.4, 8.3	3.0, 8.9	3.0, 8.9
		Observed			
		n	23	24	47
		Mean	5.86	5.62	5.74
		SD, SE	1.975, 0.412	1.777, 0.363	1.860, 0.271
		Median	6.50	5.34	6.00
		Q1, Q3	4.00, 7.63	4.56, 7.19	4.25, 7.25
		Min, Max	2.3, 8.4	1.9, 8.1	1.9, 8.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Change from Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	-0.49	-0.89	-0.69
		SD, SE	1.560, 0.325	1.436, 0.293	1.495, 0.218
		Median	-0.25	-0.63	-0.50
		Q1, Q3	-1.75, 0.75	-1.23, -0.06	-1.50, 0.25
		Min, Max	-3.5, 2.4	-6.1, 0.8	-6.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.28 (0.278)	-0.64 (0.256)	
		95% CI	(-0.83, 0.26)	(-1.14, -0.14)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.36 (0.389)	
		95% CI		(0.40, -1.12)	
		p-value		0.3569	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	6.35	6.47	6.41
		SD, SE	1.217, 0.254	1.622, 0.338	1.419, 0.209
		Median	6.50	6.71	6.50
		Q1, Q3	5.25, 7.13	5.20, 7.88	5.25, 7.50
		Min, Max	3.4, 8.3	3.0, 8.9	3.0, 8.9
		Observed			
		n	23	23	46
		Mean	6.00	5.23	5.61
		SD, SE	2.154, 0.449	2.039, 0.425	2.111, 0.311
		Median	6.25	5.38	5.94
		Q1, Q3	4.75, 7.50	3.25, 7.13	4.13, 7.38
		Min, Max	0.4, 9.0	2.1, 8.8	0.4, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	-0.35	-1.24	-0.79
		SD, SE	2.003, 0.418	1.551, 0.323	1.828, 0.270
		Median	-0.25	-0.88	-0.69
		Q1, Q3	-1.38, 0.71	-2.00, -0.25	-1.75, 0.25
		Min, Max	-4.9, 4.0	-5.9, 0.9	-5.9, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.14 (0.354)	-0.98 (0.304)	
		95% CI	(-0.84, 0.55)	(-1.58, -0.38)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.84 (0.489)	
		95% CI		(0.12, -1.80)	
		p-value		0.0865	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female		N_1	43	44	87
	Baseline	n	43	44	87
		Mean	6.65	6.97	6.81
		SD, SE	1.539, 0.235	1.106, 0.167	1.340, 0.144
		Median	6.75	7.13	6.88
		Q1, Q3	5.88, 7.88	6.38, 7.83	6.13, 7.88
		Min, Max	3.1, 9.1	3.8, 8.8	3.1, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	6.65	6.97	6.81
		SD, SE	1.539, 0.235	1.106, 0.167	1.340, 0.144
		Median	6.75	7.13	6.88
		Q1, Q3	5.88, 7.88	6.38, 7.83	6.13, 7.88
		Min, Max	3.1, 9.1	3.8, 8.8	3.1, 9.1
		Observed			
		n	43	44	87
		Mean	6.12	6.19	6.15
		SD, SE	1.961, 0.299	1.740, 0.262	1.842, 0.198
		Median	6.38	6.50	6.38
		Q1, Q3	4.75, 7.20	5.50, 7.50	5.13, 7.50
		Min, Max	0.6, 9.9	2.1, 9.6	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Change from Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	-0.54	-0.78	-0.66
		SD, SE	1.580, 0.241	1.491, 0.225	1.531, 0.164
		Median	-0.38	-0.25	-0.25
		Q1, Q3	-1.57, 0.50	-1.15, 0.04	-1.29, 0.25
		Min, Max	-4.0, 2.4	-5.1, 1.4	-5.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.51 (0.299)	-0.69 (0.269)	
		95% CI	(-1.10, 0.08)	(-1.21, -0.16)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.17 (0.324)	
		95% CI		(0.46, -0.81)	
		p-value		0.5892	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	6.60	6.97	6.79
		SD, SE	1.522, 0.235	1.106, 0.167	1.331, 0.144
		Median	6.63	7.13	6.88
		Q1, Q3	5.88, 7.63	6.38, 7.83	6.13, 7.67
		Min, Max	3.1, 9.1	3.8, 8.8	3.1, 9.1
		Observed			
		n	42	44	86
		Mean	6.14	6.13	6.13
		SD, SE	1.957, 0.302	1.794, 0.270	1.864, 0.201
		Median	6.25	6.19	6.25
		Q1, Q3	4.63, 7.63	4.81, 7.63	4.63, 7.63
		Min, Max	2.0, 9.9	2.3, 9.3	2.0, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	-0.47	-0.84	-0.66
		SD, SE	1.634, 0.252	1.571, 0.237	1.604, 0.173
		Median	-0.50	-0.69	-0.50
		Q1, Q3	-1.13, 0.25	-1.67, 0.31	-1.50, 0.25
		Min, Max	-3.8, 4.3	-5.1, 1.6	-5.1, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.50 (0.312)	-0.74 (0.284)	
		95% CI	(-1.11, 0.11)	(-1.30, -0.19)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.24 (0.332)	
		95% CI		(0.41, -0.89)	
		p-value		0.4671	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White		N_1	53	55	108
	Baseline	n	53	55	108
		Mean	6.54	6.96	6.75
		SD, SE	1.443, 0.198	1.103, 0.149	1.292, 0.124
		Median	6.50	7.13	6.79
		Q1, Q3	5.75, 7.63	6.25, 8.00	5.94, 7.79
		Min, Max	3.4, 9.1	4.1, 8.8	3.4, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	6.54	6.96	6.75
		SD, SE	1.443, 0.198	1.103, 0.149	1.292, 0.124
		Median	6.50	7.13	6.79
		Q1, Q3	5.75, 7.63	6.25, 8.00	5.94, 7.79
		Min, Max	3.4, 9.1	4.1, 8.8	3.4, 9.1
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	6.06	6.10	6.08
		SD, SE	2.007, 0.276	1.760, 0.237	1.877, 0.181
		Median	6.50	6.38	6.40
		Q1, Q3	4.50, 7.20	5.13, 7.50	4.81, 7.38
		Min, Max	0.6, 9.9	1.9, 9.6	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	-0.48	-0.86	-0.67
		SD, SE	1.508, 0.207	1.486, 0.200	1.502, 0.145
		Median	-0.25	-0.50	-0.38
		Q1, Q3	-1.25, 0.50	-1.25, 0.00	-1.25, 0.19
		Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.3	-6.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.52 (0.205)	-0.82 (0.193)	
		95% CI	(-0.92, -0.12)	(-1.20, -0.44)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.30 (0.278)	
		95% CI		(0.25, -0.84)	
		p-value		0.2829	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	6.54	6.96	6.75
		SD, SE	1.443, 0.198	1.103, 0.149	1.292, 0.124
		Median	6.50	7.13	6.79
		Q1, Q3	5.75, 7.63	6.25, 8.00	5.94, 7.79
		Min, Max	3.4, 9.1	4.1, 8.8	3.4, 9.1
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	6.17	5.93	6.05
		SD, SE	1.933, 0.266	1.814, 0.245	1.869, 0.180
		Median	6.25	6.13	6.19
		Q1, Q3	4.75, 7.50	4.63, 7.63	4.69, 7.56
		Min, Max	0.4, 9.9	2.1, 9.3	0.4, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	-0.37	-1.03	-0.71
		SD, SE	1.769, 0.243	1.588, 0.214	1.704, 0.164
		Median	-0.37	-0.88	-0.63
		Q1, Q3	-1.21, 0.50	-1.75, 0.13	-1.60, 0.25
		Min, Max	-4.9, 4.3	-5.9, 1.6	-5.9, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.41 (0.229)	-0.99 (0.207)	
		95% CI	(-0.86, 0.04)	(-1.39, -0.58)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.58 (0.304)	
		95% CI		(0.02, -1.17)	
		p-value		0.0572	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White		N_1	13	13	26
	Baseline	n	13	13	26
		Mean	6.56	6.17	6.37
		SD, SE	1.451, 0.402	1.884, 0.522	1.659, 0.325
		Median	7.00	6.38	6.69
		Q1, Q3	5.88, 7.25	4.13, 7.38	5.75, 7.38
		Min, Max	3.1, 8.8	3.0, 8.9	3.0, 8.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	6.56	6.17	6.37
		SD, SE	1.451, 0.402	1.884, 0.522	1.659, 0.325
		Median	7.00	6.38	6.69
		Q1, Q3	5.88, 7.25	4.13, 7.38	5.75, 7.38
		Min, Max	3.1, 8.8	3.0, 8.9	3.0, 8.9
		Observed			
		n	13	13	26
		Mean	5.88	5.52	5.70
		SD, SE	1.792, 0.497	1.760, 0.488	1.749, 0.343
		Median	6.00	6.13	6.06
		Q1, Q3	4.75, 7.63	3.88, 7.00	4.25, 7.00
		Min, Max	2.4, 8.3	2.9, 7.6	2.4, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	-0.68	-0.65	-0.66
		SD, SE	1.820, 0.505	1.396, 0.387	1.589, 0.312
		Median	-0.50	-0.25	-0.31
		Q1, Q3	-2.13, 0.50	-1.00, 0.13	-2.13, 0.38
		Min, Max	-4.0, 2.4	-3.3, 1.4	-4.0, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.48 (0.385)	-0.65 (0.318)	
		95% CI	(-1.23, 0.28)	(-1.27, -0.02)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.17 (0.491)	
		95% CI		(0.79, -1.13)	
		p-value		0.7325	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	6.38	6.07	6.22
		SD, SE	1.351, 0.390	1.931, 0.557	1.637, 0.334
		Median	6.56	6.38	6.38
		Q1, Q3	5.81, 7.25	4.00, 7.42	5.50, 7.29
		Min, Max	3.1, 8.3	3.0, 8.9	3.0, 8.9
		Observed			
		n	12	12	24
		Mean	5.72	5.33	5.53
		SD, SE	2.395, 0.691	2.356, 0.680	2.332, 0.476
		Median	5.75	5.06	5.44
		Q1, Q3	3.75, 7.88	3.19, 7.44	3.31, 7.44
		Min, Max	2.0, 9.0	2.5, 8.8	2.0, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Change from Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	-0.66	-0.74	-0.70
		SD, SE	1.769, 0.511	1.491, 0.430	1.600, 0.327
		Median	-0.63	-0.50	-0.50
		Q1, Q3	-1.88, 0.48	-1.81, 0.38	-1.88, 0.38
		Min, Max	-3.4, 2.4	-3.1, 1.3	-3.4, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.66 (0.483)	-0.75 (0.379)	
		95% CI	(-1.60, 0.29)	(-1.49, -0.00)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.09 (0.590)	
		95% CI		(1.07, -1.25)	
		p-value		0.8807	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years		N_1	36	31	67
	Baseline	n	36	31	67
		Mean	6.83	6.96	6.89
		SD, SE	1.280, 0.213	1.448, 0.260	1.351, 0.165
		Median	7.06	7.33	7.13
		Q1, Q3	5.94, 7.75	6.25, 8.00	6.13, 7.88
		Min, Max	3.1, 9.0	3.0, 8.9	3.0, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	6.83	6.96	6.89
		SD, SE	1.280, 0.213	1.448, 0.260	1.351, 0.165
		Median	7.06	7.33	7.13
		Q1, Q3	5.94, 7.75	6.25, 8.00	6.13, 7.88
		Min, Max	3.1, 9.0	3.0, 8.9	3.0, 9.0
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	6.30	6.26	6.28
		SD, SE	1.524, 0.254	1.765, 0.317	1.627, 0.199
		Median	6.46	6.75	6.50
		Q1, Q3	5.44, 7.23	5.00, 7.50	5.25, 7.50
		Min, Max	2.4, 9.0	2.9, 9.6	2.4, 9.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	-0.53	-0.70	-0.61
		SD, SE	1.323, 0.221	1.131, 0.203	1.232, 0.150
		Median	-0.38	-0.50	-0.50
		Q1, Q3	-1.66, 0.44	-1.25, 0.00	-1.46, 0.00
		Min, Max	-2.6, 2.4	-3.3, 1.3	-3.3, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.44 (0.201)	-0.66 (0.208)	
		95% CI	(-0.84, -0.05)	(-1.07, -0.25)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.22 (0.265)	
		95% CI		(0.30, -0.74)	
		p-value		0.4139	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	6.83	6.96	6.89
		SD, SE	1.280, 0.213	1.448, 0.260	1.351, 0.165
		Median	7.06	7.33	7.13
		Q1, Q3	5.94, 7.75	6.25, 8.00	6.13, 7.88
		Min, Max	3.1, 9.0	3.0, 8.9	3.0, 9.0
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	6.10	5.85	5.98
		SD, SE	1.767, 0.294	1.942, 0.349	1.840, 0.225
		Median	6.13	6.25	6.25
		Q1, Q3	4.69, 7.25	4.25, 7.38	4.63, 7.38
		Min, Max	2.0, 9.5	2.5, 9.3	2.0, 9.5

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	-0.73	-1.10	-0.90
		SD, SE	1.319, 0.220	1.236, 0.222	1.286, 0.157
		Median	-0.63	-1.13	-0.88
		Q1, Q3	-1.50, 0.06	-2.00, 0.00	-1.75, 0.00
		Min, Max	-3.4, 2.4	-3.1, 1.3	-3.4, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.64 (0.223)	-1.07 (0.223)	
		95% CI	(-1.08, -0.20)	(-1.50, -0.63)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.42 (0.296)	
		95% CI		(0.16, -1.00)	
		p-value		0.1516	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years		N_1	30	37	67
	Baseline	n	30	37	67
		Mean	6.20	6.68	6.47
		SD, SE	1.551, 0.283	1.185, 0.195	1.371, 0.168
		Median	6.13	6.75	6.50
		Q1, Q3	5.13, 7.13	6.13, 7.38	5.75, 7.38
		Min, Max	3.4, 9.1	3.8, 8.8	3.4, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	6.20	6.68	6.47
		SD, SE	1.551, 0.283	1.185, 0.195	1.371, 0.168
		Median	6.13	6.75	6.50
		Q1, Q3	5.13, 7.13	6.13, 7.38	5.75, 7.38
		Min, Max	3.4, 9.1	3.8, 8.8	3.4, 9.1
		Observed			
		n	30	37	67
		Mean	5.70	5.76	5.73
		SD, SE	2.358, 0.430	1.751, 0.288	2.029, 0.248
		Median	6.38	6.00	6.13
		Q1, Q3	3.75, 7.88	5.00, 6.88	4.00, 7.13
		Min, Max	0.6, 9.9	1.9, 8.5	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	-0.50	-0.92	-0.73
		SD, SE	1.830, 0.334	1.699, 0.279	1.758, 0.215
		Median	-0.25	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-1.75, 0.88	-1.20, 0.07	-1.29, 0.38
		Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.4	-6.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.17 (0.367)	-0.51 (0.236)	
		95% CI	(-0.89, 0.55)	(-0.97, -0.04)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.33 (0.427)	
		95% CI		(0.50, -1.17)	
		p-value		0.4340	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	6.11	6.66	6.42
		SD, SE	1.500, 0.279	1.196, 0.199	1.357, 0.168
		Median	6.13	6.73	6.50
		Q1, Q3	5.13, 6.88	6.06, 7.44	5.75, 7.38
		Min, Max	3.4, 9.1	3.8, 8.8	3.4, 9.1
		Observed			
		n	29	36	65
		Mean	6.07	5.80	5.92
		SD, SE	2.316, 0.430	1.921, 0.320	2.093, 0.260
		Median	6.63	5.94	6.13
		Q1, Q3	4.50, 7.75	4.56, 7.56	4.50, 7.63
		Min, Max	0.4, 9.9	2.1, 8.8	0.4, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	-0.04	-0.87	-0.50
		SD, SE	2.150, 0.399	1.810, 0.302	1.996, 0.248
		Median	0.00	-0.50	-0.38
		Q1, Q3	-0.88, 1.04	-1.44, 0.50	-1.38, 0.54
		Min, Max	-4.9, 4.3	-5.9, 1.6	-5.9, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.19 (0.438)	-0.44 (0.276)	
		95% CI	(-0.66, 1.05)	(-0.98, 0.10)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.64 (0.476)	
		95% CI		(0.30, -1.57)	
		p-value		0.1822	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5		N_1	41	39	80
	Baseline	n	41	39	80
		Mean	6.28	6.37	6.32
		SD, SE	1.503, 0.235	1.440, 0.231	1.464, 0.164
		Median	6.13	6.50	6.44
		Q1, Q3	5.25, 7.38	5.20, 7.38	5.23, 7.38
		Min, Max	3.1, 8.8	3.0, 8.8	3.0, 8.8

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	6.28	6.37	6.32
		SD, SE	1.503, 0.235	1.440, 0.231	1.464, 0.164
		Median	6.13	6.50	6.44
		Q1, Q3	5.25, 7.38	5.20, 7.38	5.23, 7.38
		Min, Max	3.1, 8.8	3.0, 8.8	3.0, 8.8
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	5.70	5.62	5.66
		SD, SE	1.990, 0.311	1.702, 0.273	1.844, 0.206
		Median	5.88	5.88	5.88
		Q1, Q3	4.50, 7.13	4.25, 6.88	4.44, 7.06
		Min, Max	0.6, 9.9	1.9, 8.5	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	-0.58	-0.76	-0.66
		SD, SE	1.609, 0.251	1.349, 0.216	1.481, 0.166
		Median	-0.50	-0.38	-0.44
		Q1, Q3	-1.75, 0.25	-1.20, 0.00	-1.48, 0.02
		Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.4	-6.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.62 (0.248)	-0.80 (0.235)	
		95% CI	(-1.10, -0.13)	(-1.26, -0.34)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.18 (0.315)	
		95% CI		(0.43, -0.80)	
		p-value		0.5588	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	6.28	6.37	6.32
		SD, SE	1.503, 0.235	1.440, 0.231	1.464, 0.164
		Median	6.13	6.50	6.44
		Q1, Q3	5.25, 7.38	5.20, 7.38	5.23, 7.38
		Min, Max	3.1, 8.8	3.0, 8.8	3.0, 8.8
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	5.82	5.42	5.63
		SD, SE	1.796, 0.281	1.852, 0.296	1.823, 0.204
		Median	5.88	5.38	5.88
		Q1, Q3	4.63, 7.00	3.38, 7.13	4.25, 7.06
		Min, Max	2.0, 9.9	2.1, 8.1	2.0, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	-0.46	-0.95	-0.70
		SD, SE	1.750, 0.273	1.404, 0.225	1.600, 0.179
		Median	-0.63	-0.75	-0.69
		Q1, Q3	-1.13, 0.00	-1.63, 0.13	-1.54, 0.13
		Min, Max	-3.8, 4.3	-5.9, 1.3	-5.9, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.50 (0.242)	-0.99 (0.234)	
		95% CI	(-0.97, -0.02)	(-1.45, -0.53)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.49 (0.328)	
		95% CI		(0.15, -1.14)	
		p-value		0.1316	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5		N_1	25	29	54
	Baseline	n	25	29	54
		Mean	6.98	7.39	7.20
		SD, SE	1.217, 0.243	0.815, 0.151	1.031, 0.140
		Median	6.75	7.38	7.31
		Q1, Q3	6.13, 8.00	6.83, 8.00	6.38, 8.00
		Min, Max	4.3, 9.1	5.8, 8.9	4.3, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	6.98	7.39	7.20
		SD, SE	1.217, 0.243	0.815, 0.151	1.031, 0.140
		Median	6.75	7.38	7.31
		Q1, Q3	6.13, 8.00	6.83, 8.00	6.38, 8.00
		Min, Max	4.3, 9.1	5.8, 8.9	4.3, 9.1
		Observed			
		n	25	29	54
		Mean	6.56	6.49	6.52
		SD, SE	1.809, 0.362	1.744, 0.324	1.758, 0.239
		Median	7.00	6.88	6.94
		Q1, Q3	6.25, 8.13	5.43, 7.63	5.43, 7.88
		Min, Max	2.3, 9.0	2.4, 9.6	2.3, 9.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	-0.42	-0.90	-0.68
		SD, SE	1.506, 0.301	1.622, 0.301	1.573, 0.214
		Median	-0.04	-0.50	-0.31
		Q1, Q3	-1.00, 0.75	-1.29, 0.07	-1.25, 0.50
		Min, Max	-4.0, 1.9	-5.1, 1.3	-5.1, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.09 (0.297)	-0.34 (0.276)	
		95% CI	(-0.49, 0.67)	(-0.89, 0.20)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.44 (0.415)	
		95% CI		(0.38, -1.25)	
		p-value		0.2942	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	6.91	7.39	7.17
		SD, SE	1.184, 0.242	0.830, 0.157	1.028, 0.143
		Median	6.75	7.44	7.19
		Q1, Q3	6.13, 7.81	6.79, 8.06	6.31, 8.00
		Min, Max	4.3, 9.1	5.8, 8.9	4.3, 9.1
		Observed			
		n	24	28	52
		Mean	6.55	6.38	6.45
		SD, SE	2.306, 0.471	1.897, 0.359	2.077, 0.288
		Median	7.13	6.63	6.81
		Q1, Q3	4.75, 8.56	4.81, 7.94	4.75, 8.13
		Min, Max	0.4, 9.5	2.3, 9.3	0.4, 9.5

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	-0.36	-1.02	-0.71
		SD, SE	1.809, 0.369	1.790, 0.338	1.811, 0.251
		Median	0.13	-0.85	-0.38
		Q1, Q3	-1.38, 0.79	-2.53, 0.44	-2.06, 0.63
		Min, Max	-4.9, 2.5	-5.1, 1.6	-5.1, 2.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.02 (0.390)	-0.44 (0.316)	
		95% CI	(-0.74, 0.79)	(-1.06, 0.18)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.46 (0.482)	
		95% CI		(0.48, -1.41)	
		p-value		0.3354	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	6.13	6.19	6.16
		SD, SE	1.262, 0.207	1.433, 0.262	1.331, 0.163
		Median	6.13	6.31	6.25
		Q1, Q3	5.25, 7.13	5.13, 7.33	5.20, 7.17
		Min, Max	3.1, 8.3	3.0, 8.8	3.0, 8.8

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	6.13	6.19	6.16
		SD, SE	1.262, 0.207	1.433, 0.262	1.331, 0.163
		Median	6.13	6.31	6.25
		Q1, Q3	5.25, 7.13	5.13, 7.33	5.20, 7.17
		Min, Max	3.1, 8.3	3.0, 8.8	3.0, 8.8
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	5.65	5.31	5.50
		SD, SE	1.803, 0.296	1.486, 0.271	1.665, 0.203
		Median	6.00	5.28	5.60
		Q1, Q3	4.38, 7.00	4.25, 6.75	4.25, 6.88
		Min, Max	2.3, 8.6	2.1, 7.6	2.1, 8.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.47	-0.88	-0.66
		SD, SE	1.604, 0.264	1.243, 0.227	1.457, 0.178
		Median	-0.25	-0.56	-0.50
		Q1, Q3	-1.75, 0.50	-1.50, 0.00	-1.75, 0.38
		Min, Max	-4.0, 2.4	-3.3, 1.4	-4.0, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.47 (0.239)	-0.89 (0.238)	
		95% CI	(-0.94, -0.00)	(-1.36, -0.43)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.42 (0.325)	
		95% CI		(0.22, -1.06)	
		p-value		0.1957	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	6.13	6.19	6.16
		SD, SE	1.262, 0.207	1.433, 0.262	1.331, 0.163
		Median	6.13	6.31	6.25
		Q1, Q3	5.25, 7.13	5.13, 7.33	5.20, 7.17
		Min, Max	3.1, 8.3	3.0, 8.8	3.0, 8.8
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	5.38	5.09	5.25
		SD, SE	1.912, 0.314	1.637, 0.299	1.787, 0.218
		Median	5.88	5.31	5.38
		Q1, Q3	4.25, 6.80	3.38, 6.13	3.63, 6.75
		Min, Max	0.4, 9.0	2.5, 8.0	0.4, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.75	-1.10	-0.91
		SD, SE	1.858, 0.305	1.250, 0.228	1.613, 0.197
		Median	-0.63	-0.88	-0.75
		Q1, Q3	-1.75, 0.13	-1.75, -0.26	-1.75, 0.00
		Min, Max	-4.9, 4.0	-3.5, 1.6	-4.9, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.74 (0.245)	-1.11 (0.236)	
		95% CI	(-1.22, -0.26)	(-1.58, -0.65)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.37 (0.355)	
		95% CI		(0.33, -1.07)	
		p-value		0.2988	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	7.08	7.29	7.20
		SD, SE	1.484, 0.276	0.973, 0.158	1.215, 0.148
		Median	7.13	7.38	7.38
		Q1, Q3	6.13, 8.29	6.63, 8.00	6.38, 8.13
		Min, Max	3.4, 9.1	4.1, 8.9	3.4, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	7.08	7.29	7.20
		SD, SE	1.484, 0.276	0.973, 0.158	1.215, 0.148
		Median	7.13	7.38	7.38
		Q1, Q3	6.13, 8.29	6.63, 8.00	6.38, 8.13
		Min, Max	3.4, 9.1	4.1, 8.9	3.4, 9.1
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	6.50	6.52	6.51
		SD, SE	2.069, 0.384	1.796, 0.291	1.903, 0.233
		Median	7.00	6.88	6.88
		Q1, Q3	4.75, 8.13	5.88, 7.75	5.63, 8.00
		Min, Max	0.6, 9.9	1.9, 9.6	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-0.58	-0.77	-0.68
		SD, SE	1.531, 0.284	1.629, 0.264	1.578, 0.193
		Median	-0.38	-0.25	-0.25
		Q1, Q3	-1.25, 0.38	-0.88, 0.07	-1.25, 0.25
		Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.3	-6.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.04 (0.372)	-0.24 (0.246)	
		95% CI	(-0.77, 0.69)	(-0.72, 0.24)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.20 (0.390)	
		95% CI		(0.56, -0.97)	
		p-value		0.6003	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	7.02	7.29	7.17
		SD, SE	1.475, 0.279	0.987, 0.162	1.218, 0.151
		Median	6.94	7.38	7.38
		Q1, Q3	6.13, 8.27	6.63, 8.00	6.38, 8.00
		Min, Max	3.4, 9.1	4.1, 8.9	3.4, 9.1
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	7.02	6.41	6.67
		SD, SE	1.776, 0.336	1.940, 0.319	1.881, 0.233
		Median	7.38	6.88	7.00
		Q1, Q3	5.31, 8.50	5.13, 7.63	5.13, 8.13
		Min, Max	3.6, 9.9	2.1, 9.3	2.1, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	0.00	-0.87	-0.50
		SD, SE	1.550, 0.293	1.790, 0.294	1.734, 0.215
		Median	-0.06	-0.63	-0.50
		Q1, Q3	-0.88, 0.94	-1.75, 0.50	-1.38, 0.63
		Min, Max	-3.3, 4.3	-5.9, 1.3	-5.9, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.44 (0.372)	-0.34 (0.280)	
		95% CI	(-0.29, 1.17)	(-0.89, 0.21)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.78 (0.398)	
		95% CI		(0.00, -1.56)	
		p-value		0.0501	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50		N_1	42	32	74
	Baseline	n	42	32	74
		Mean	6.20	6.12	6.17
		SD, SE	1.272, 0.196	1.361, 0.241	1.302, 0.151
		Median	6.13	6.25	6.13
		Q1, Q3	5.50, 7.13	5.16, 7.13	5.25, 7.13
		Min, Max	3.1, 8.6	3.0, 8.8	3.0, 8.8

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	6.20	6.12	6.17
		SD, SE	1.272, 0.196	1.361, 0.241	1.302, 0.151
		Median	6.13	6.25	6.13
		Q1, Q3	5.50, 7.13	5.16, 7.13	5.25, 7.13
		Min, Max	3.1, 8.6	3.0, 8.8	3.0, 8.8
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	5.81	5.16	5.53
		SD, SE	1.833, 0.283	1.512, 0.267	1.721, 0.200
		Median	6.31	5.46	5.63
		Q1, Q3	4.50, 7.13	3.94, 6.31	4.00, 6.88
		Min, Max	2.3, 8.6	1.9, 7.5	1.9, 8.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	-0.39	-0.96	-0.64
		SD, SE	1.551, 0.239	1.466, 0.259	1.531, 0.178
		Median	-0.25	-0.50	-0.39
		Q1, Q3	-1.57, 0.50	-1.48, -0.06	-1.50, 0.25
		Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.4	-6.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.28 (0.232)	-0.96 (0.252)	
		95% CI	(-0.74, 0.17)	(-1.46, -0.47)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.68 (0.332)	
		95% CI		(-0.03, -1.33)	
		p-value		0.0411	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	6.20	6.12	6.17
		SD, SE	1.272, 0.196	1.361, 0.241	1.302, 0.151
		Median	6.13	6.25	6.13
		Q1, Q3	5.50, 7.13	5.16, 7.13	5.25, 7.13
		Min, Max	3.1, 8.6	3.0, 8.8	3.0, 8.8
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	5.70	4.94	5.37
		SD, SE	2.010, 0.310	1.677, 0.296	1.899, 0.221
		Median	5.88	5.06	5.38
		Q1, Q3	4.63, 7.13	3.38, 6.06	3.63, 6.88
		Min, Max	0.4, 9.0	2.1, 8.1	0.4, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	-0.49	-1.18	-0.79
		SD, SE	1.844, 0.285	1.475, 0.261	1.718, 0.200
		Median	-0.25	-0.88	-0.56
		Q1, Q3	-1.38, 0.25	-1.94, -0.19	-1.63, 0.13
		Min, Max	-4.9, 4.0	-5.9, 1.0	-5.9, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.39 (0.258)	-1.18 (0.252)	
		95% CI	(-0.90, 0.11)	(-1.68, -0.69)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.79 (0.364)	
		95% CI		(-0.08, -1.50)	
		p-value		0.0296	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50		N_1	24	35	59
	Baseline	n	24	35	59
		Mean	7.15	7.45	7.33
		SD, SE	1.523, 0.311	0.898, 0.152	1.190, 0.155
		Median	7.31	7.50	7.50
		Q1, Q3	6.31, 8.46	6.88, 8.00	6.71, 8.25
		Min, Max	3.4, 9.1	4.1, 8.9	3.4, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	7.15	7.45	7.33
		SD, SE	1.523, 0.311	0.898, 0.152	1.190, 0.155
		Median	7.31	7.50	7.50
		Q1, Q3	6.31, 8.46	6.88, 8.00	6.71, 8.25
		Min, Max	3.4, 9.1	4.1, 8.9	3.4, 9.1
		Observed			
		n	24	35	59
		Mean	6.41	6.76	6.62
		SD, SE	2.138, 0.436	1.659, 0.280	1.860, 0.242
		Median	6.81	7.25	7.00
		Q1, Q3	4.75, 8.19	6.38, 8.00	5.75, 8.00
		Min, Max	0.6, 9.9	2.4, 9.6	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	-0.74	-0.69	-0.71
		SD, SE	1.586, 0.324	1.488, 0.252	1.515, 0.197
		Median	-0.44	-0.25	-0.38
		Q1, Q3	-1.94, 0.31	-0.88, 0.07	-1.25, 0.25
		Min, Max	-4.0, 2.4	-5.1, 1.3	-5.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.40 (0.387)	-0.24 (0.284)	
		95% CI	(-1.16, 0.35)	(-0.79, 0.32)	
		LS Mean Difference (SE)		0.17 (0.415)	
		95% CI		(0.98, -0.65)	
		p-value		0.6899	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Baseline			
		n	23	34	57
		Mean	7.08	7.45	7.30
		SD, SE	1.518, 0.317	0.912, 0.156	1.195, 0.158
		Median	7.25	7.50	7.50
		Q1, Q3	6.25, 8.29	6.88, 8.00	6.71, 8.13
		Min, Max	3.4, 9.1	4.1, 8.9	3.4, 9.1
		Observed			
		n	23	34	57
		Mean	6.79	6.70	6.73
		SD, SE	1.862, 0.388	1.754, 0.301	1.782, 0.236
		Median	6.75	7.00	7.00
		Q1, Q3	5.13, 8.63	5.88, 8.00	5.57, 8.00
		Min, Max	3.6, 9.9	2.3, 9.3	2.3, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	34	57
		Mean	-0.29	-0.75	-0.57
		SD, SE	1.624, 0.339	1.652, 0.283	1.642, 0.217
		Median	-0.50	-0.69	-0.63
		Q1, Q3	-0.88, 0.71	-1.50, 0.50	-1.38, 0.50
		Min, Max	-3.4, 4.3	-5.1, 1.6	-5.1, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.07 (0.396)	-0.30 (0.319)	
		95% CI	(-0.84, 0.71)	(-0.92, 0.33)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.23 (0.425)	
		95% CI		(0.60, -1.06)	
		p-value		0.5876	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	6.13	6.17	6.14
		SD, SE	1.262, 0.207	1.420, 0.259	1.324, 0.162
		Median	6.13	6.25	6.25
		Q1, Q3	5.25, 7.13	5.13, 7.13	5.20, 7.13
		Min, Max	3.1, 8.3	3.0, 8.8	3.0, 8.8

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	6.13	6.17	6.14
		SD, SE	1.262, 0.207	1.420, 0.259	1.324, 0.162
		Median	6.13	6.25	6.25
		Q1, Q3	5.25, 7.13	5.13, 7.13	5.20, 7.13
		Min, Max	3.1, 8.3	3.0, 8.8	3.0, 8.8
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	5.65	5.32	5.51
		SD, SE	1.803, 0.296	1.449, 0.265	1.650, 0.202
		Median	6.00	5.34	5.60
		Q1, Q3	4.38, 7.00	4.25, 6.63	4.25, 6.75
		Min, Max	2.3, 8.6	2.1, 7.6	2.1, 8.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.47	-0.84	-0.64
		SD, SE	1.604, 0.264	1.135, 0.207	1.416, 0.173
		Median	-0.25	-0.56	-0.50
		Q1, Q3	-1.75, 0.50	-1.46, 0.00	-1.57, 0.25
		Min, Max	-4.0, 2.4	-3.3, 1.4	-4.0, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.46 (0.238)	-0.85 (0.230)	
		95% CI	(-0.93, 0.01)	(-1.30, -0.40)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.39 (0.315)	
		95% CI		(0.23, -1.01)	
		p-value		0.2165	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	6.13	6.17	6.14
		SD, SE	1.262, 0.207	1.420, 0.259	1.324, 0.162
		Median	6.13	6.25	6.25
		Q1, Q3	5.25, 7.13	5.13, 7.13	5.20, 7.13
		Min, Max	3.1, 8.3	3.0, 8.8	3.0, 8.8
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	5.38	5.04	5.23
		SD, SE	1.912, 0.314	1.597, 0.292	1.773, 0.217
		Median	5.88	5.31	5.38
		Q1, Q3	4.25, 6.80	3.38, 6.13	3.63, 6.75
		Min, Max	0.4, 9.0	2.5, 8.0	0.4, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.75	-1.12	-0.91
		SD, SE	1.858, 0.305	1.146, 0.209	1.580, 0.193
		Median	-0.63	-0.88	-0.75
		Q1, Q3	-1.75, 0.13	-1.75, -0.26	-1.75, 0.00
		Min, Max	-4.9, 4.0	-3.5, 0.5	-4.9, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.73 (0.244)	-1.13 (0.229)	
		95% CI	(-1.21, -0.25)	(-1.58, -0.68)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.40 (0.347)	
		95% CI		(0.28, -1.08)	
		p-value		0.2536	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	7.08	7.31	7.21
		SD, SE	1.484, 0.276	0.962, 0.156	1.211, 0.148
		Median	7.13	7.38	7.38
		Q1, Q3	6.13, 8.29	6.63, 8.00	6.38, 8.13
		Min, Max	3.4, 9.1	4.1, 8.9	3.4, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	7.08	7.31	7.21
		SD, SE	1.484, 0.276	0.962, 0.156	1.211, 0.148
		Median	7.13	7.38	7.38
		Q1, Q3	6.13, 8.29	6.63, 8.00	6.38, 8.13
		Min, Max	3.4, 9.1	4.1, 8.9	3.4, 9.1
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	6.50	6.51	6.51
		SD, SE	2.069, 0.384	1.826, 0.296	1.919, 0.234
		Median	7.00	6.94	7.00
		Q1, Q3	4.75, 8.13	5.88, 7.75	5.63, 8.00
		Min, Max	0.6, 9.9	1.9, 9.6	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-0.58	-0.80	-0.70
		SD, SE	1.531, 0.284	1.691, 0.274	1.615, 0.197
		Median	-0.38	-0.25	-0.25
		Q1, Q3	-1.25, 0.38	-0.88, 0.07	-1.25, 0.25
		Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.3	-6.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.04 (0.372)	-0.26 (0.245)	
		95% CI	(-0.76, 0.69)	(-0.74, 0.22)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.23 (0.398)	
		95% CI		(0.55, -1.01)	
		p-value		0.5671	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	7.02	7.31	7.18
		SD, SE	1.475, 0.279	0.975, 0.160	1.214, 0.151
		Median	6.94	7.38	7.38
		Q1, Q3	6.13, 8.27	6.63, 8.00	6.38, 8.00
		Min, Max	3.4, 9.1	4.1, 8.9	3.4, 9.1
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	7.02	6.45	6.70
		SD, SE	1.776, 0.336	1.940, 0.319	1.878, 0.233
		Median	7.38	6.88	7.00
		Q1, Q3	5.31, 8.50	5.13, 7.88	5.13, 8.13
		Min, Max	3.6, 9.9	2.1, 9.3	2.1, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	0.00	-0.86	-0.49
		SD, SE	1.550, 0.293	1.843, 0.303	1.763, 0.219
		Median	-0.06	-0.63	-0.50
		Q1, Q3	-0.88, 0.94	-1.75, 0.50	-1.38, 0.71
		Min, Max	-3.3, 4.3	-5.9, 1.6	-5.9, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.44 (0.370)	-0.31 (0.279)	
		95% CI	(-0.29, 1.17)	(-0.86, 0.23)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.75 (0.404)	
		95% CI		(0.04, -1.54)	
		p-value		0.0619	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	44	47	91
	Baseline	n	44	47	91
		Mean	6.61	7.01	6.82
		SD, SE	1.402, 0.211	1.005, 0.147	1.223, 0.128
		Median	6.50	7.13	6.83
		Q1, Q3	5.88, 7.56	6.38, 7.75	6.13, 7.67
		Min, Max	3.4, 9.1	4.9, 8.9	3.4, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	6.61	7.01	6.82
		SD, SE	1.402, 0.211	1.005, 0.147	1.223, 0.128
		Median	6.50	7.13	6.83
		Q1, Q3	5.88, 7.56	6.38, 7.75	6.13, 7.67
		Min, Max	3.4, 9.1	4.9, 8.9	3.4, 9.1
		Observed			
		n	44	47	91
		Mean	5.85	6.13	5.99
		SD, SE	1.939, 0.292	1.775, 0.259	1.851, 0.194
		Median	6.25	6.63	6.38
		Q1, Q3	4.44, 7.06	5.00, 7.38	4.75, 7.25
		Min, Max	0.6, 9.0	1.9, 9.6	0.6, 9.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	-0.76	-0.88	-0.82
		SD, SE	1.593, 0.240	1.561, 0.228	1.569, 0.164
		Median	-0.38	-0.50	-0.38
		Q1, Q3	-1.81, 0.38	-1.20, 0.00	-1.75, 0.04
		Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.3	-6.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.64 (0.520)	-0.69 (0.457)	
		95% CI	(-1.66, 0.38)	(-1.58, 0.21)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.05 (0.322)	
		95% CI		(0.58, -0.68)	
		p-value		0.8851	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	6.56	7.00	6.79
		SD, SE	1.379, 0.210	1.015, 0.150	1.218, 0.129
		Median	6.50	7.13	6.75
		Q1, Q3	5.88, 7.50	6.38, 7.75	6.13, 7.63
		Min, Max	3.4, 9.1	4.9, 8.9	3.4, 9.1
		Observed			
		n	43	46	89
		Mean	6.11	5.92	6.01
		SD, SE	1.959, 0.299	1.848, 0.272	1.894, 0.201
		Median	6.50	6.13	6.25
		Q1, Q3	4.63, 7.63	4.50, 7.63	4.63, 7.63
		Min, Max	0.4, 9.5	2.1, 9.3	0.4, 9.5

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	-0.45	-1.08	-0.78
		SD, SE	1.726, 0.263	1.694, 0.250	1.729, 0.183
		Median	-0.50	-0.85	-0.63
		Q1, Q3	-1.38, 0.54	-2.13, 0.13	-1.63, 0.25
		Min, Max	-4.9, 4.3	-5.9, 1.6	-5.9, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.39 (0.530)	-0.87 (0.480)	
		95% CI	(-1.43, 0.65)	(-1.81, 0.07)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.48 (0.344)	
		95% CI		(0.20, -1.15)	
		p-value		0.1636	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No		N_1	22	21	43
	Baseline	n	22	21	43
		Mean	6.42	6.35	6.38
		SD, SE	1.518, 0.324	1.758, 0.384	1.620, 0.247
		Median	6.69	6.38	6.50
		Q1, Q3	5.75, 7.50	5.63, 8.00	5.63, 7.63
		Min, Max	3.1, 8.8	3.0, 8.8	3.0, 8.8

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	6.42	6.35	6.38
		SD, SE	1.518, 0.324	1.758, 0.384	1.620, 0.247
		Median	6.69	6.38	6.50
		Q1, Q3	5.75, 7.50	5.63, 8.00	5.63, 7.63
		Min, Max	3.1, 8.8	3.0, 8.8	3.0, 8.8
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	6.37	5.67	6.03
		SD, SE	1.985, 0.423	1.733, 0.378	1.878, 0.286
		Median	6.69	5.63	6.50
		Q1, Q3	5.38, 7.63	4.25, 7.25	4.63, 7.50
		Min, Max	2.4, 9.9	2.9, 8.0	2.4, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	-0.04	-0.67	-0.35
		SD, SE	1.411, 0.301	1.233, 0.269	1.349, 0.206
		Median	0.00	-0.40	-0.25
		Q1, Q3	-0.96, 0.75	-1.25, 0.07	-1.00, 0.50
		Min, Max	-2.6, 2.4	-3.3, 1.4	-3.3, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.02 (0.263)	-0.69 (0.260)	
		95% CI	(-0.50, 0.54)	(-1.20, -0.18)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.71 (0.367)	
		95% CI		(0.01, -1.43)	
		p-value		0.0529	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	6.42	6.35	6.38
		SD, SE	1.518, 0.324	1.758, 0.384	1.620, 0.247
		Median	6.69	6.38	6.50
		Q1, Q3	5.75, 7.50	5.63, 8.00	5.63, 7.63
		Min, Max	3.1, 8.8	3.0, 8.8	3.0, 8.8
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	6.05	5.60	5.83
		SD, SE	2.163, 0.461	2.086, 0.455	2.112, 0.322
		Median	6.13	5.57	5.88
		Q1, Q3	4.63, 7.50	3.38, 7.13	4.13, 7.38
		Min, Max	2.0, 9.9	2.5, 8.8	2.0, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	-0.37	-0.75	-0.56
		SD, SE	1.861, 0.397	1.243, 0.271	1.582, 0.241
		Median	-0.38	-0.50	-0.50
		Q1, Q3	-1.21, 0.25	-1.58, 0.00	-1.58, 0.25
		Min, Max	-3.4, 4.0	-3.1, 1.3	-3.4, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.31 (0.336)	-0.77 (0.278)	
		95% CI	(-0.97, 0.35)	(-1.31, -0.22)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.46 (0.444)	
		95% CI		(0.41, -1.33)	
		p-value		0.3000	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	13	17	30
	Baseline	n	13	17	30
		Mean	6.58	7.36	7.02
		SD, SE	1.436, 0.398	1.000, 0.243	1.248, 0.228
		Median	6.13	7.38	7.25
		Q1, Q3	5.88, 7.50	6.75, 8.00	6.13, 8.00
		Min, Max	4.1, 9.1	5.1, 8.8	4.1, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	6.58	7.36	7.02
		SD, SE	1.436, 0.398	1.000, 0.243	1.248, 0.228
		Median	6.13	7.38	7.25
		Q1, Q3	5.88, 7.50	6.75, 8.00	6.13, 8.00
		Min, Max	4.1, 9.1	5.1, 8.8	4.1, 9.1
		Observed			
		n	13	17	30
		Mean	6.16	6.35	6.27
		SD, SE	2.124, 0.589	1.968, 0.477	2.003, 0.366
		Median	6.38	6.88	6.63
		Q1, Q3	4.25, 8.13	5.00, 8.00	4.50, 8.13
		Min, Max	2.9, 8.9	2.9, 9.6	2.9, 9.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	-0.42	-1.01	-0.76
		SD, SE	1.595, 0.442	1.470, 0.356	1.528, 0.279
		Median	-0.13	-0.50	-0.31
		Q1, Q3	-1.00, 0.38	-1.75, -0.25	-1.75, 0.00
		Min, Max	-4.0, 2.1	-5.1, 1.3	-5.1, 2.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.37 (0.431)	-1.06 (0.328)	
		95% CI	(-1.21, 0.48)	(-1.70, -0.41)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.69 (0.533)	
		95% CI		(0.36, -1.73)	
		p-value		0.1964	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	6.58	7.36	7.01
		SD, SE	1.436, 0.398	1.033, 0.258	1.269, 0.236
		Median	6.13	7.56	7.13
		Q1, Q3	5.88, 7.50	6.63, 8.19	6.13, 8.00
		Min, Max	4.1, 9.1	5.1, 8.8	4.1, 9.1
		Observed			
		n	13	16	29
		Mean	6.23	6.21	6.22
		SD, SE	1.863, 0.517	2.083, 0.521	1.952, 0.363
		Median	5.88	6.44	6.13
		Q1, Q3	4.75, 7.63	4.06, 8.13	4.75, 8.13
		Min, Max	3.1, 8.9	3.3, 9.3	3.1, 9.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	-0.35	-1.15	-0.79
		SD, SE	1.367, 0.379	1.507, 0.377	1.476, 0.274
		Median	-0.13	-0.75	-0.63
		Q1, Q3	-0.88, 0.54	-2.13, 0.13	-1.38, 0.13
		Min, Max	-3.8, 1.8	-4.6, 0.9	-4.6, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.30 (0.364)	-1.15 (0.331)	
		95% CI	(-1.01, 0.41)	(-1.80, -0.50)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.85 (0.477)	
		95% CI		(0.08, -1.79)	
		p-value		0.0743	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No		N_1	53	51	104
	Baseline	n	53	51	104
		Mean	6.54	6.62	6.58
		SD, SE	1.446, 0.199	1.355, 0.190	1.396, 0.137
		Median	6.50	6.75	6.75
		Q1, Q3	5.75, 7.50	5.83, 7.50	5.79, 7.50
		Min, Max	3.1, 9.0	3.0, 8.9	3.0, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	6.54	6.62	6.58
		SD, SE	1.446, 0.199	1.355, 0.190	1.396, 0.137
		Median	6.50	6.75	6.75
		Q1, Q3	5.75, 7.50	5.83, 7.50	5.79, 7.50
		Min, Max	3.1, 9.0	3.0, 8.9	3.0, 9.0
		Observed			
		n	53	51	104
		Mean	5.99	5.87	5.93
		SD, SE	1.931, 0.265	1.691, 0.237	1.810, 0.177
		Median	6.43	6.25	6.38
		Q1, Q3	4.75, 7.13	5.13, 7.25	4.75, 7.16
		Min, Max	0.6, 9.9	1.9, 8.1	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	-0.54	-0.75	-0.65
		SD, SE	1.567, 0.215	1.468, 0.206	1.516, 0.149
		Median	-0.38	-0.40	-0.38
		Q1, Q3	-1.75, 0.50	-1.20, 0.13	-1.27, 0.25
		Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.4	-6.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.40 (0.219)	-0.60 (0.208)	
		95% CI	(-0.83, 0.03)	(-1.01, -0.19)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.20 (0.281)	
		95% CI		(0.35, -0.75)	
		p-value		0.4834	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Baseline			
		n	52	51	103
		Mean	6.49	6.62	6.56
		SD, SE	1.426, 0.198	1.355, 0.190	1.386, 0.137
		Median	6.50	6.75	6.75
		Q1, Q3	5.75, 7.44	5.83, 7.50	5.75, 7.50
		Min, Max	3.1, 9.0	3.0, 8.9	3.0, 9.0
		Observed			
		n	52	51	103
		Mean	6.05	5.70	5.88
		SD, SE	2.065, 0.286	1.866, 0.261	1.967, 0.194
		Median	6.25	5.88	6.13
		Q1, Q3	4.63, 7.50	4.38, 7.38	4.50, 7.38
		Min, Max	0.4, 9.9	2.1, 8.8	0.4, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	52	51	103
		Mean	-0.44	-0.92	-0.68
		SD, SE	1.855, 0.257	1.593, 0.223	1.739, 0.171
		Median	-0.50	-0.88	-0.50
		Q1, Q3	-1.42, 0.38	-1.75, 0.25	-1.63, 0.25
		Min, Max	-4.9, 4.3	-5.9, 1.6	-5.9, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.35 (0.248)	-0.77 (0.234)	
		95% CI	(-0.84, 0.14)	(-1.23, -0.31)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.42 (0.322)	
		95% CI		(0.21, -1.05)	
		p-value		0.1909	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes		N_1	38	32	70
	Baseline	n	38	32	70
		Mean	6.85	6.61	6.74
		SD, SE	1.255, 0.204	1.309, 0.231	1.276, 0.153
		Median	7.06	6.56	6.85
		Q1, Q3	6.13, 7.83	5.92, 7.44	6.00, 7.63
		Min, Max	4.1, 9.0	3.8, 8.9	3.8, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	6.85	6.61	6.74
		SD, SE	1.255, 0.204	1.309, 0.231	1.276, 0.153
		Median	7.06	6.56	6.85
		Q1, Q3	6.13, 7.83	5.92, 7.44	6.00, 7.63
		Min, Max	4.1, 9.0	3.8, 8.9	3.8, 9.0
		Observed			
		n	38	32	70
		Mean	6.30	5.57	5.96
		SD, SE	1.620, 0.263	1.974, 0.349	1.815, 0.217
		Median	6.56	5.88	6.40
		Q1, Q3	4.75, 7.25	3.81, 7.38	4.63, 7.25
		Min, Max	3.0, 9.0	1.9, 8.1	1.9, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	-0.55	-1.04	-0.78
		SD, SE	1.555, 0.252	1.645, 0.291	1.604, 0.192
		Median	-0.38	-0.45	-0.39
		Q1, Q3	-1.75, 0.50	-1.94, 0.00	-1.75, 0.38
		Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 0.9	-6.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.10 (0.281)	-0.69 (0.267)	
		95% CI	(-0.65, 0.45)	(-1.22, -0.17)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.60 (0.381)	
		95% CI		(0.15, -1.34)	
		p-value		0.1179	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	37	31	68
		Mean	6.80	6.59	6.70
		SD, SE	1.232, 0.202	1.323, 0.238	1.269, 0.154
		Median	7.00	6.38	6.79
		Q1, Q3	6.13, 7.63	5.83, 7.50	5.94, 7.63
		Min, Max	4.1, 9.0	3.8, 8.9	3.8, 9.0
		Observed			
		n	37	31	68
		Mean	6.34	5.53	5.97
		SD, SE	1.725, 0.284	2.013, 0.361	1.893, 0.230
		Median	6.50	5.57	6.19
		Q1, Q3	4.75, 7.50	3.38, 7.50	4.69, 7.50
		Min, Max	2.8, 9.5	2.1, 8.8	2.1, 9.5

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	31	68
		Mean	-0.46	-1.06	-0.73
		SD, SE	1.529, 0.251	1.758, 0.316	1.652, 0.200
		Median	-0.50	-0.88	-0.63
		Q1, Q3	-1.38, 0.25	-1.75, 0.13	-1.63, 0.25
		Min, Max	-3.8, 2.6	-5.9, 1.6	-5.9, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.07 (0.304)	-0.70 (0.300)	
		95% CI	(-0.67, 0.52)	(-1.29, -0.11)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.62 (0.394)	
		95% CI		(0.15, -1.40)	
		p-value		0.1137	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No		N_1	28	36	64
	Baseline	n	28	36	64
		Mean	6.13	6.98	6.61
		SD, SE	1.571, 0.297	1.302, 0.217	1.477, 0.185
		Median	6.06	7.23	6.75
		Q1, Q3	5.25, 7.06	6.50, 7.94	5.75, 7.65
		Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.8	3.0, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	6.13	6.98	6.61
		SD, SE	1.571, 0.297	1.302, 0.217	1.477, 0.185
		Median	6.06	7.23	6.75
		Q1, Q3	5.25, 7.06	6.50, 7.94	5.75, 7.65
		Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.8	3.0, 9.1
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	5.66	6.36	6.05
		SD, SE	2.314, 0.437	1.478, 0.246	1.906, 0.238
		Median	6.13	6.50	6.38
		Q1, Q3	3.69, 7.38	5.38, 7.38	5.13, 7.38
		Min, Max	0.6, 9.9	2.9, 9.6	0.6, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.47	-0.62	-0.55
		SD, SE	1.596, 0.302	1.267, 0.211	1.410, 0.176
		Median	-0.25	-0.44	-0.31
		Q1, Q3	-0.98, 0.50	-1.06, 0.06	-1.00, 0.25
		Min, Max	-4.0, 2.4	-5.1, 1.4	-5.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.58 (0.348)	-0.65 (0.285)	
		95% CI	(-1.26, 0.10)	(-1.21, -0.09)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.07 (0.363)	
		95% CI		(0.64, -0.78)	
		p-value		0.8482	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	6.13	6.98	6.61
		SD, SE	1.571, 0.297	1.302, 0.217	1.477, 0.185
		Median	6.06	7.23	6.75
		Q1, Q3	5.25, 7.06	6.50, 7.94	5.75, 7.65
		Min, Max	3.1, 9.1	3.0, 8.8	3.0, 9.1
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	5.75	6.07	5.93
		SD, SE	2.330, 0.440	1.819, 0.303	2.047, 0.256
		Median	5.94	6.63	6.06
		Q1, Q3	3.94, 7.50	4.50, 7.50	4.31, 7.50
		Min, Max	0.4, 9.9	2.5, 9.3	0.4, 9.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.38	-0.90	-0.67
		SD, SE	2.053, 0.388	1.398, 0.233	1.721, 0.215
		Median	-0.43	-0.69	-0.50
		Q1, Q3	-1.17, 0.79	-1.81, 0.25	-1.60, 0.31
		Min, Max	-4.9, 4.3	-4.6, 1.0	-4.9, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.49 (0.329)	-0.94 (0.277)	
		95% CI	(-1.13, 0.16)	(-1.48, -0.39)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.45 (0.414)	
		95% CI		(0.36, -1.26)	
		p-value		0.2800	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High		N_1	29	37	66
	Baseline	n	29	37	66
		Mean	7.25	6.87	7.04
		SD, SE	1.157, 0.215	1.361, 0.224	1.280, 0.158
		Median	7.25	7.13	7.25
		Q1, Q3	6.38, 8.25	6.38, 7.88	6.38, 8.00
		Min, Max	4.1, 9.1	3.0, 8.8	3.0, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	7.25	6.87	7.04
		SD, SE	1.157, 0.215	1.361, 0.224	1.280, 0.158
		Median	7.25	7.13	7.25
		Q1, Q3	6.38, 8.25	6.38, 7.88	6.38, 8.00
		Min, Max	4.1, 9.1	3.0, 8.8	3.0, 9.1
		Observed			
		n	29	37	66
		Mean	6.71	6.03	6.33
		SD, SE	1.496, 0.278	2.025, 0.333	1.830, 0.225
		Median	7.00	6.75	6.75
		Q1, Q3	5.50, 8.13	5.00, 7.50	5.00, 7.57
		Min, Max	4.0, 9.0	1.9, 9.6	1.9, 9.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	-0.54	-0.84	-0.71
		SD, SE	1.507, 0.280	1.676, 0.276	1.599, 0.197
		Median	-0.38	-0.25	-0.25
		Q1, Q3	-1.75, 0.38	-1.00, 0.00	-1.25, 0.25
		Min, Max	-4.0, 2.4	-6.1, 1.3	-6.1, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.02 (0.359)	-0.45 (0.263)	
		95% CI	(-0.72, 0.69)	(-0.97, 0.06)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.44 (0.399)	
		95% CI		(0.34, -1.22)	
		p-value		0.2727	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	7.20	6.86	7.01
		SD, SE	1.142, 0.216	1.378, 0.230	1.281, 0.160
		Median	7.25	7.13	7.19
		Q1, Q3	6.31, 8.13	6.38, 7.94	6.38, 8.00
		Min, Max	4.1, 9.1	3.0, 8.8	3.0, 9.1
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	6.94	5.88	6.34
		SD, SE	1.428, 0.270	2.125, 0.354	1.913, 0.239
		Median	6.81	6.00	6.75
		Q1, Q3	5.94, 8.31	3.94, 7.63	5.13, 7.63
		Min, Max	4.6, 9.5	2.1, 9.3	2.1, 9.5

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.26	-0.97	-0.66
		SD, SE	1.365, 0.258	1.734, 0.289	1.611, 0.201
		Median	0.00	-0.69	-0.50
		Q1, Q3	-0.75, 0.67	-1.63, 0.31	-1.31, 0.50
		Min, Max	-3.3, 1.8	-5.9, 1.3	-5.9, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.17 (0.310)	-0.58 (0.290)	
		95% CI	(-0.44, 0.78)	(-1.15, -0.01)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.75 (0.382)	
		95% CI		(-0.00, -1.50)	
		p-value		0.0492	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low		N_1	36	30	66
	Baseline	n	36	30	66
		Mean	5.91	6.75	6.29
		SD, SE	1.330, 0.222	1.277, 0.233	1.362, 0.168
		Median	5.88	6.73	6.25
		Q1, Q3	5.00, 6.94	6.13, 7.63	5.50, 7.33
		Min, Max	3.1, 8.6	3.8, 8.9	3.1, 8.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	5.91	6.75	6.29
		SD, SE	1.330, 0.222	1.277, 0.233	1.362, 0.168
		Median	5.88	6.73	6.25
		Q1, Q3	5.00, 6.94	6.13, 7.63	5.50, 7.33
		Min, Max	3.1, 8.6	3.8, 8.9	3.1, 8.9
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	5.37	5.96	5.64
		SD, SE	2.014, 0.336	1.435, 0.262	1.786, 0.220
		Median	5.75	6.00	5.94
		Q1, Q3	3.69, 6.88	4.88, 7.25	4.25, 7.13
		Min, Max	0.6, 8.6	3.0, 8.0	0.6, 8.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-0.54	-0.79	-0.66
		SD, SE	1.624, 0.271	1.203, 0.220	1.443, 0.178
		Median	-0.31	-0.56	-0.50
		Q1, Q3	-1.66, 0.50	-1.46, 0.00	-1.50, 0.25
		Min, Max	-4.0, 2.4	-3.3, 1.4	-4.0, 2.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.46 (0.235)	-0.38 (0.245)	
		95% CI	(-0.92, 0.00)	(-0.86, 0.10)	
		LS Mean Difference (SE)		0.07 (0.361)	
		95% CI		(0.78, -0.63)	
		p-value		0.8356	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	5.91	6.75	6.29
		SD, SE	1.330, 0.222	1.277, 0.233	1.362, 0.168
		Median	5.88	6.73	6.25
		Q1, Q3	5.00, 6.94	6.13, 7.63	5.50, 7.33
		Min, Max	3.1, 8.6	3.8, 8.9	3.1, 8.9
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	5.32	5.80	5.54
		SD, SE	2.061, 0.343	1.673, 0.305	1.896, 0.233
		Median	4.88	6.06	5.47
		Q1, Q3	3.69, 7.13	4.50, 7.13	4.25, 7.13
		Min, Max	0.4, 9.0	2.6, 8.5	0.4, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.2.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to week 24 in Brief Pain Inventory (BPI) Worst Pain score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-0.59	-0.94	-0.75
		SD, SE	2.027, 0.338	1.380, 0.252	1.759, 0.216
		Median	-0.75	-1.00	-0.88
		Q1, Q3	-1.50, 0.06	-1.75, 0.00	-1.63, 0.00
		Min, Max	-4.9, 4.3	-3.1, 1.6	-4.9, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.51 (0.233)	-0.54 (0.254)	
		95% CI	(-0.96, -0.05)	(-1.03, -0.04)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.03 (0.396)	
		95% CI		(0.75, -0.81)	
		p-value		0.9396	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BPI worst pain as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BPI Worst Pain as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_SUB.sas

Table 2.2.10.1.1.24.1
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Worst Pain at BL <= 6	N1	17	27
	Responder - n(%)	9 (52.9%)	13 (48.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	4.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	54.1%	49.7%
	95% C.I.	29.7%, 76.7%	29.2%, 70.3%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.192	
	95% C.I. of odds ratio	0.339, 4.193	
	P-value	0.7788	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.100 (0.606, 1.994), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.192 (0.352, 4.041), 0.7774	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.048 (-0.255, 0.351)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.1
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Worst Pain at BL > 6	N1	51	39
	Responder - n(%)	20 (39.2%)	10 (25.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	13.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	43.1%	30.1%
	95% C.I.	28.2%, 59.3%	15.6%, 50.3%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.756	
	95% C.I. of odds ratio	0.687, 4.485	
	P-value	0.2360	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.529 (0.811, 2.884), 0.2591	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.755 (0.696, 4.425), 0.2329	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.136 (-0.056, 0.327)	
	P-value	0.2591	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.2
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Average Pain at BL <= 6	N1	48	49
	Responder - n(%)	21 (43.8%)	20 (40.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	2.9%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	46.3%	43.8%
	95% C.I.	31.3%, 62.0%	28.8%, 60.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.109	
	95% C.I. of odds ratio	0.488, 2.518	
	P-value	0.8036	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.072 (0.673, 1.707), 0.8384	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.109 (0.493, 2.491), 0.8030	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.029 (-0.167, 0.226)	
	P-value	0.8384	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.2
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Average Pain at BL > 6	N1	20	17
	Responder - n(%)	8 (40.0%)	3 (17.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	22.4%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	44.5%	22.9%
	95% C.I.	22.0%, 69.4%	6.1%, 57.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.697	
	95% C.I. of odds ratio	0.523, 13.899	
	P-value	0.2273	
	RR[3] (95% CI), P-value	2.267 (0.711, 7.221), 0.1691	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.697 (0.555, 13.112), 0.2188	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.224 (-0.057, 0.504)	
	P-value	0.1691	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.3
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
North America/EU	N1	58	58
	Responder - n(%)	25 (43.1%)	19 (32.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	10.3%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	45.2%	35.4%
	95% C.I.	31.8%, 59.3%	22.5%, 50.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.501	
	95% C.I. of odds ratio	0.695, 3.244	
	P-value	0.2987	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.316 (0.820, 2.111), 0.3387	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.501 (0.700, 3.218), 0.2965	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.103 (-0.072, 0.279)	
	P-value	0.3387	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.3
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Asia	N1	10	8
	Responder - n(%)	4 (40.0%)	4 (50.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-10.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	99.7%	99.8%
	95% C.I.	0.0%, 100.0%	0.0%, 100.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.667	
	95% C.I. of odds ratio	0.073, 6.129	
	P-value	0.7023	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.800 (0.286, 2.236), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.667 (0.087, 5.127), 0.6969	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.100 (-0.561, 0.361)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.4
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Sex = Male	N1	24	23
	Responder - n(%)	12 (50.0%)	9 (39.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	10.9%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	46.9%	35.4%
	95% C.I.	25.3%, 69.7%	15.9%, 61.4%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.612	
	95% C.I. of odds ratio	0.484, 5.366	
	P-value	0.4283	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.278 (0.668, 2.443), 0.5612	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.612 (0.500, 5.191), 0.4240	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.109 (-0.174, 0.391)	
	P-value	0.5612	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.4
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Sex = Female	N1	44	43
	Responder - n(%)	17 (38.6%)	14 (32.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	6.1%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	44.5%	40.1%
	95% C.I.	28.9%, 61.2%	24.2%, 58.4%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.197	
	95% C.I. of odds ratio	0.478, 2.994	
	P-value	0.6977	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.187 (0.672, 2.096), 0.6557	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.197 (0.485, 2.954), 0.6968	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.061 (-0.140, 0.262)	
	P-value	0.6557	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.5
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Race = White	N1	55	53
	Responder - n(%)	23 (41.8%)	18 (34.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	7.9%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	43.9%	36.8%
	95% C.I.	30.4%, 58.3%	23.3%, 52.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.345	
	95% C.I. of odds ratio	0.606, 2.988	
	P-value	0.4625	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.231 (0.756, 2.006), 0.4331	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.345 (0.611, 2.961), 0.4609	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.079 (-0.104, 0.261)	
	P-value	0.4331	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.5
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Race = Non-White	N1	13	13
	Responder - n(%)	6 (46.2%)	5 (38.5%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	7.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	99.8%	99.7%
	95% C.I.	0.0%, 100.0%	0.0%, 100.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.429	
	95% C.I. of odds ratio	0.248, 8.243	
	P-value	0.6777	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.200 (0.486, 2.964), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.429 (0.271, 7.518), 0.6738	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.077 (-0.302, 0.456)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.6
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Age <= 41 Years	N1	31	36
	Responder - n(%)	17 (54.8%)	14 (38.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	15.9%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	54.8%	38.9%
	95% C.I.	37.1%, 71.4%	24.3%, 55.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.908	
	95% C.I. of odds ratio	0.707, 5.150	
	P-value	0.1983	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.410 (0.839, 2.370), 0.2255	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.908 (0.720, 5.056), 0.1937	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.159 (-0.077, 0.396)	
	P-value	0.2255	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.6
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Age > 41 Years	N1	37	30
	Responder - n(%)	12 (32.4%)	9 (30.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	2.4%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	32.7%	33.4%
	95% C.I.	18.8%, 50.5%	17.8%, 53.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.969	
	95% C.I. of odds ratio	0.314, 2.989	
	P-value	0.9563	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.081 (0.527, 2.216), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.969 (0.321, 2.926), 0.9561	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.024 (-0.198, 0.247)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.7
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	N1	39	41
	Responder - n(%)	19 (48.7%)	16 (39.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	9.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	48.9%	39.2%
	95% C.I.	31.8%, 66.2%	22.3%, 59.2%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.480	
	95% C.I. of odds ratio	0.592, 3.702	
	P-value	0.3969	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.248 (0.757, 2.058), 0.4993	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.480 (0.600, 3.649), 0.3943	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.097 (-0.120, 0.314)	
	P-value	0.4993	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.7
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	N1	29	25
	Responder - n(%)	10 (34.5%)	7 (28.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	6.5%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	41.5%	33.9%
	95% C.I.	23.0%, 62.8%	16.5%, 57.3%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.384	
	95% C.I. of odds ratio	0.402, 4.767	
	P-value	0.6004	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.232 (0.551, 2.752), 0.7703	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.384 (0.414, 4.629), 0.5981	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.065 (-0.182, 0.312)	
	P-value	0.7703	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.8
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	N1	30	37
	Responder - n(%)	15 (50.0%)	15 (40.5%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	9.5%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	55.1%	46.9%
	95% C.I.	34.2%, 74.3%	27.1%, 67.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.386	
	95% C.I. of odds ratio	0.508, 3.777	
	P-value	0.5183	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.233 (0.726, 2.094), 0.4689	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.386 (0.518, 3.706), 0.5160	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.095 (-0.144, 0.333)	
	P-value	0.4689	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.8
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	N1	38	29
	Responder - n(%)	14 (36.8%)	8 (27.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	9.3%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	40.0%	31.0%
	95% C.I.	24.5%, 57.9%	15.6%, 52.2%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.487	
	95% C.I. of odds ratio	0.507, 4.366	
	P-value	0.4642	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.336 (0.649, 2.749), 0.4467	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.487 (0.517, 4.277), 0.4616	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.093 (-0.131, 0.316)	
	P-value	0.4467	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.9
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	N1	32	42
	Responder - n(%)	18 (56.3%)	16 (38.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	18.2%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	59.1%	41.9%
	95% C.I.	39.7%, 76.0%	25.1%, 60.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.002	
	95% C.I. of odds ratio	0.766, 5.233	
	P-value	0.1543	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.477 (0.903, 2.415), 0.1592	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.002 (0.778, 5.148), 0.1500	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.182 (-0.045, 0.408)	
	P-value	0.1592	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.9
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	N1	35	24
	Responder - n(%)	10 (28.6%)	7 (29.2%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-0.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	32.4%	34.2%
	95% C.I.	17.5%, 52.1%	16.1%, 58.4%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.923	
	95% C.I. of odds ratio	0.282, 3.027	
	P-value	0.8932	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.980 (0.434, 2.212), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.923 (0.289, 2.950), 0.8928	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.006 (-0.241, 0.230)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.10
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	N1	30	37
	Responder - n(%)	16 (53.3%)	15 (40.5%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	12.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	55.3%	43.3%
	95% C.I.	35.3%, 73.7%	24.6%, 64.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.618	
	95% C.I. of odds ratio	0.592, 4.419	
	P-value	0.3423	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.316 (0.787, 2.200), 0.3328	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.618 (0.604, 4.335), 0.3387	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.128 (-0.111, 0.366)	
	P-value	0.3328	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.10
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	N1	38	29
	Responder - n(%)	13 (34.2%)	8 (27.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	6.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	39.0%	32.3%
	95% C.I.	23.3%, 57.5%	16.4%, 53.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.340	
	95% C.I. of odds ratio	0.450, 3.992	
	P-value	0.5939	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.240 (0.594, 2.590), 0.6052	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.340 (0.459, 3.910), 0.5922	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.066 (-0.156, 0.288)	
	P-value	0.6052	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.11
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Pain Medication Use at BL = Yes	N1	47	44
	Responder - n(%)	18 (38.3%)	14 (31.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	6.5%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	41.6%	36.3%
	95% C.I.	27.4%, 57.4%	21.8%, 53.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.252	
	95% C.I. of odds ratio	0.514, 3.048	
	P-value	0.6169	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.204 (0.684, 2.117), 0.6608	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.252 (0.521, 3.011), 0.6157	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.065 (-0.131, 0.260)	
	P-value	0.6608	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.11
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Pain Medication Use at BL cat=No	N1	21	22
	Responder - n(%)	11 (52.4%)	9 (40.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	11.5%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	57.5%	46.6%
	95% C.I.	30.0%, 80.9%	21.0%, 74.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.548	
	95% C.I. of odds ratio	0.443, 5.412	
	P-value	0.4843	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.280 (0.670, 2.445), 0.5467	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.548 (0.460, 5.211), 0.4802	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.115 (-0.182, 0.411)	
	P-value	0.5467	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.12
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	N1	17	13
	Responder - n(%)	6 (35.3%)	4 (30.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	4.5%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	48.1%	42.0%
	95% C.I.	20.7%, 76.7%	14.6%, 75.4%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.275	
	95% C.I. of odds ratio	0.210, 7.762	
	P-value	0.7844	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.147 (0.406, 3.241), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.275 (0.227, 7.159), 0.7823	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.045 (-0.293, 0.384)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.12
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	N1	51	53
	Responder - n(%)	23 (45.1%)	19 (35.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	9.2%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	45.2%	36.0%
	95% C.I.	30.7%, 60.6%	22.1%, 52.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.467	
	95% C.I. of odds ratio	0.657, 3.276	
	P-value	0.3467	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.258 (0.786, 2.014), 0.4245	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.467 (0.663, 3.245), 0.3444	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.092 (-0.095, 0.280)	
	P-value	0.4245	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.14
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	N1	32	38
	Responder - n(%)	13 (40.6%)	11 (28.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	11.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	50.2%	36.9%
	95% C.I.	28.8%, 71.5%	19.6%, 58.4%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.720	
	95% C.I. of odds ratio	0.614, 4.821	
	P-value	0.2971	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.403 (0.732, 2.691), 0.3252	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.720 (0.625, 4.731), 0.2934	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.117 (-0.106, 0.340)	
	P-value	0.3252	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.14
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	N1	36	28
	Responder - n(%)	16 (44.4%)	12 (42.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	1.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	45.2%	44.2%
	95% C.I.	29.1%, 62.3%	25.4%, 64.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.038	
	95% C.I. of odds ratio	0.370, 2.916	
	P-value	0.9425	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.037 (0.591, 1.820), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.038 (0.377, 2.857), 0.9423	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.016 (-0.229, 0.261)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.15
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
6MWT score at BL = High	N1	37	29
	Responder - n(%)	14 (37.8%)	6 (20.7%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	17.1%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	40.5%	23.7%
	95% C.I.	24.3%, 59.2%	9.8%, 47.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.192	
	95% C.I. of odds ratio	0.690, 6.967	
	P-value	0.1799	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.829 (0.803, 4.167), 0.1797	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.192 (0.705, 6.814), 0.1751	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.171 (-0.043, 0.386)	
	P-value	0.1797	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.1.24.15
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 15% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
6MWT score at BL = Low	N1	30	36
	Responder - n(%)	14 (46.7%)	17 (47.2%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-0.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	51.6%	53.4%
	95% C.I.	32.0%, 70.7%	34.0%, 71.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.930	
	95% C.I. of odds ratio	0.340, 2.539	
	P-value	0.8851	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.988 (0.590, 1.655), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.930 (0.347, 2.490), 0.8846	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.006 (-0.247, 0.236)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.1
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Worst Pain at BL <= 6	N1	17	27
	Responder - n(%)	5 (29.4%)	5 (18.5%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	10.9%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	30.6%	19.7%
	95% C.I.	12.6%, 57.4%	7.7%, 41.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.798	
	95% C.I. of odds ratio	0.412, 7.857	
	P-value	0.4261	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.588 (0.539, 4.681), 0.4727	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.798 (0.430, 7.523), 0.4215	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.109 (-0.153, 0.370)	
	P-value	0.4727	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.1
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Worst Pain at BL > 6	N1	51	39
	Responder - n(%)	12 (23.5%)	7 (17.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	5.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	27.0%	22.4%
	95% C.I.	15.3%, 43.2%	10.1%, 42.5%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.286	
	95% C.I. of odds ratio	0.438, 3.777	
	P-value	0.6441	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.311 (0.570, 3.018), 0.6074	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.286 (0.444, 3.720), 0.6430	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.056 (-0.112, 0.223)	
	P-value	0.6074	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.2
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Average Pain at BL <= 6	N1	48	49
	Responder - n(%)	13 (27.1%)	10 (20.4%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	6.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	27.4%	20.7%
	95% C.I.	15.6%, 43.6%	10.6%, 36.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.444	
	95% C.I. of odds ratio	0.555, 3.758	
	P-value	0.4470	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.327 (0.645, 2.732), 0.4815	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.444 (0.562, 3.711), 0.4451	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.067 (-0.102, 0.236)	
	P-value	0.4815	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.2
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
BPI Average Pain at BL > 6	N1	20	17
	Responder - n(%)	4 (20.0%)	2 (11.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	8.2%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	25.0%	24.0%
	95% C.I.	8.6%, 54.1%	5.1%, 64.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.056	
	95% C.I. of odds ratio	0.122, 9.154	
	P-value	0.9593	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.700 (0.354, 8.166), 0.6665	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.056 (0.132, 8.477), 0.9590	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.082 (-0.150, 0.315)	
	P-value	0.6665	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.3
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
North America/EU	N1	58	58
	Responder - n(%)	16 (27.6%)	9 (15.5%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	12.1%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	29.5%	17.4%
	95% C.I.	18.4%, 43.9%	8.8%, 31.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.986	
	95% C.I. of odds ratio	0.781, 5.047	
	P-value	0.1480	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.778 (0.856, 3.693), 0.1748	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.986 (0.789, 4.997), 0.1452	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.121 (-0.027, 0.269)	
	P-value	0.1748	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.3
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Asia	N1	10	8
	Responder - n(%)	1 (10.0%)	3 (37.5%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-27.5%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	15.9%	51.9%
	95% C.I.	1.5%, 69.4%	11.4%, 90.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.174	
	95% C.I. of odds ratio	0.010, 3.000	
	P-value	0.2104	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.267 (0.034, 2.099), 0.2745	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.174 (0.013, 2.386), 0.1908	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.275 (-0.659, 0.109)	
	P-value	0.2745	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.4
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Sex = Male	N1	24	23
	Responder - n(%)	7 (29.2%)	4 (17.4%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	11.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	29.3%	17.5%
	95% C.I.	12.6%, 54.2%	5.5%, 43.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.953	
	95% C.I. of odds ratio	0.464, 8.231	
	P-value	0.3533	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.677 (0.565, 4.974), 0.4936	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.953 (0.482, 7.912), 0.3482	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.118 (-0.121, 0.357)	
	P-value	0.4936	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.4
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Sex = Female	N1	44	43
	Responder - n(%)	10 (22.7%)	8 (18.6%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	4.1%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	26.0%	22.8%
	95% C.I.	14.2%, 42.7%	11.2%, 40.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.190	
	95% C.I. of odds ratio	0.405, 3.492	
	P-value	0.7491	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.222 (0.533, 2.799), 0.7922	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.190 (0.412, 3.438), 0.7483	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.041 (-0.129, 0.211)	
	P-value	0.7922	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.5
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Race = White	N1	55	53
	Responder - n(%)	15 (27.3%)	8 (15.1%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	12.2%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	29.2%	17.0%
	95% C.I.	18.0%, 43.8%	8.3%, 31.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.013	
	95% C.I. of odds ratio	0.757, 5.351	
	P-value	0.1588	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.807 (0.836, 3.905), 0.1597	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.013 (0.766, 5.291), 0.1558	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.122 (-0.030, 0.274)	
	P-value	0.1597	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.5
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Race = Non-White	N1	13	13
	Responder - n(%)	2 (15.4%)	4 (30.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-15.4%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	23.8%	44.2%
	95% C.I.	4.2%, 69.3%	11.3%, 83.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.395	
	95% C.I. of odds ratio	0.050, 3.111	
	P-value	0.3617	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.500 (0.110, 2.271), 0.6447	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.395 (0.056, 2.791), 0.3520	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.154 (-0.472, 0.165)	
	P-value	0.6447	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.6
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Age <= 41 Years	N1	31	36
	Responder - n(%)	9 (29.0%)	7 (19.4%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	9.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	29.0%	19.4%
	95% C.I.	15.7%, 47.4%	9.4%, 35.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.695	
	95% C.I. of odds ratio	0.534, 5.374	
	P-value	0.3646	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.493 (0.630, 3.539), 0.4008	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.695 (0.546, 5.260), 0.3613	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.096 (-0.110, 0.301)	
	P-value	0.4008	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.6
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Age > 41 Years	N1	37	30
	Responder - n(%)	8 (21.6%)	5 (16.7%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	5.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	21.4%	18.0%
	95% C.I.	10.6%, 38.4%	7.4%, 37.4%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.241	
	95% C.I. of odds ratio	0.338, 4.551	
	P-value	0.7409	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.297 (0.473, 3.556), 0.7591	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.241 (0.347, 4.440), 0.7398	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.050 (-0.139, 0.238)	
	P-value	0.7591	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.7
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	N1	39	41
	Responder - n(%)	9 (23.1%)	8 (19.5%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	3.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	23.4%	20.0%
	95% C.I.	11.6%, 41.7%	8.6%, 39.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.224	
	95% C.I. of odds ratio	0.404, 3.710	
	P-value	0.7170	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.183 (0.508, 2.755), 0.7876	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.224 (0.411, 3.646), 0.7160	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.036 (-0.144, 0.215)	
	P-value	0.7876	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.7
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	N1	29	25
	Responder - n(%)	8 (27.6%)	4 (16.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	11.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	32.8%	19.1%
	95% C.I.	16.6%, 54.5%	7.1%, 42.2%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.069	
	95% C.I. of odds ratio	0.503, 8.508	
	P-value	0.3066	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.724 (0.589, 5.049), 0.3466	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.069 (0.521, 8.227), 0.3017	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.116 (-0.101, 0.333)	
	P-value	0.3466	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.8
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	N1	30	37
	Responder - n(%)	8 (26.7%)	10 (27.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-0.4%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	30.8%	32.8%
	95% C.I.	15.2%, 52.5%	16.4%, 54.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.910	
	95% C.I. of odds ratio	0.294, 2.816	
	P-value	0.8687	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.987 (0.445, 2.186), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.910 (0.301, 2.756), 0.8681	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.004 (-0.217, 0.210)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.8
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	N1	38	29
	Responder - n(%)	9 (23.7%)	2 (6.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	16.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	26.3%	8.0%
	95% C.I.	13.7%, 44.4%	1.9%, 28.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	4.083	
	95% C.I. of odds ratio	0.778, 21.440	
	P-value	0.0950	
	RR[3] (95% CI), P-value	3.434 (0.802, 14.699), 0.0974	
	ARR[3] (95% CI), P-value	4.083 (0.802, 20.779), 0.0901	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.168 (0.004, 0.332)	
	P-value	0.0974	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.9
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	N1	32	42
	Responder - n(%)	9 (28.1%)	10 (23.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	4.3%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	28.9%	24.8%
	95% C.I.	14.8%, 48.6%	12.2%, 43.7%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.232	
	95% C.I. of odds ratio	0.420, 3.616	
	P-value	0.6998	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.181 (0.545, 2.562), 0.7898	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.232 (0.428, 3.550), 0.6987	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.043 (-0.159, 0.245)	
	P-value	0.7898	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.9
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	N1	35	24
	Responder - n(%)	7 (20.0%)	2 (8.3%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	11.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	24.8%	11.3%
	95% C.I.	11.8%, 44.9%	2.7%, 36.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.602	
	95% C.I. of odds ratio	0.454, 14.910	
	P-value	0.2771	
	RR[3] (95% CI), P-value	2.400 (0.545, 10.576), 0.2869	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.602 (0.472, 14.358), 0.2724	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.117 (-0.056, 0.289)	
	P-value	0.2869	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.10
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	N1	30	37
	Responder - n(%)	8 (26.7%)	10 (27.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-0.4%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	29.4%	31.4%
	95% C.I.	14.6%, 50.3%	15.6%, 53.2%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.910	
	95% C.I. of odds ratio	0.293, 2.824	
	P-value	0.8679	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.987 (0.445, 2.186), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.910 (0.299, 2.764), 0.8674	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.004 (-0.217, 0.210)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.10
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	N1	38	29
	Responder - n(%)	9 (23.7%)	2 (6.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	16.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	27.3%	8.2%
	95% C.I.	14.2%, 46.0%	2.0%, 28.5%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	4.181	
	95% C.I. of odds ratio	0.792, 22.064	
	P-value	0.0906	
	RR[3] (95% CI), P-value	3.434 (0.802, 14.699), 0.0974	
	ARR[3] (95% CI), P-value	4.181 (0.818, 21.381), 0.0858	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.168 (0.004, 0.332)	
	P-value	0.0974	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.11
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Pain Medication Use at BL = Yes	N1	47	44
	Responder - n(%)	13 (27.7%)	7 (15.9%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	11.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	29.3%	17.5%
	95% C.I.	17.3%, 45.1%	8.1%, 33.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.950	
	95% C.I. of odds ratio	0.681, 5.582	
	P-value	0.2103	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.739 (0.764, 3.954), 0.2112	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.950 (0.691, 5.502), 0.2070	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.118 (-0.050, 0.285)	
	P-value	0.2112	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.11
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Pain Medication Use at BL cat=No	N1	21	22
	Responder - n(%)	4 (19.0%)	5 (22.7%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-3.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	25.1%	31.2%
	95% C.I.	8.6%, 54.6%	11.1%, 62.2%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.738	
	95% C.I. of odds ratio	0.155, 3.509	
	P-value	0.6961	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.838 (0.260, 2.703), 1.0000	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.738 (0.163, 3.347), 0.6940	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.037 (-0.279, 0.206)	
	P-value	1.0000	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.12
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	N1	17	13
	Responder - n(%)	5 (29.4%)	1 (7.7%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	21.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	33.0%	8.8%
	95% C.I.	12.9%, 62.1%	1.1%, 45.8%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	5.097	
	95% C.I. of odds ratio	0.455, 57.059	
	P-value	0.1778	
	RR[3] (95% CI), P-value	3.824 (0.506, 28.879), 0.1961	
	ARR[3] (95% CI), P-value	5.097 (0.507, 51.210), 0.1665	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.217 (-0.043, 0.478)	
	P-value	0.1961	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.12
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	N1	51	53
	Responder - n(%)	12 (23.5%)	11 (20.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	2.8%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	26.2%	24.4%
	95% C.I.	15.0%, 41.7%	13.0%, 41.1%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.099	
	95% C.I. of odds ratio	0.424, 2.851	
	P-value	0.8441	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.134 (0.551, 2.334), 0.8151	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.099 (0.429, 2.818), 0.8437	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.028 (-0.132, 0.187)	
	P-value	0.8151	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.14
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	N1	32	38
	Responder - n(%)	8 (25.0%)	6 (15.8%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	9.2%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	31.0%	19.9%
	95% C.I.	14.4%, 54.4%	8.3%, 40.6%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.808	
	95% C.I. of odds ratio	0.535, 6.104	
	P-value	0.3350	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.583 (0.613, 4.087), 0.3810	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.808 (0.547, 5.972), 0.3315	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.092 (-0.097, 0.282)	
	P-value	0.3810	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.14
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	N1	36	28
	Responder - n(%)	9 (25.0%)	6 (21.4%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	3.6%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	26.1%	23.6%
	95% C.I.	13.8%, 43.8%	10.2%, 45.5%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	1.145	
	95% C.I. of odds ratio	0.337, 3.890	
	P-value	0.8254	
	RR[3] (95% CI), P-value	1.167 (0.471, 2.891), 0.7754	
	ARR[3] (95% CI), P-value	1.145 (0.345, 3.796), 0.8247	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.036 (-0.172, 0.243)	
	P-value	0.7754	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.15
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
6MWT score at BL = High	N1	37	29
	Responder - n(%)	10 (27.0%)	3 (10.3%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	16.7%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	30.4%	13.1%
	95% C.I.	16.3%, 49.4%	3.9%, 36.0%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	2.902	
	95% C.I. of odds ratio	0.683, 12.333	
	P-value	0.1460	
	RR[3] (95% CI), P-value	2.613 (0.791, 8.632), 0.1232	
	ARR[3] (95% CI), P-value	2.902 (0.702, 11.994), 0.1411	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	0.167 (-0.014, 0.348)	
	P-value	0.1232	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.10.1.2.24.15
Subgroup Analysis: BPI Worst Pain responder analyses (at least 30% decrease from baseline in the endpoint of worst pain)
Primary Analysis Set_24 Weeks analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Statistics	KRN23 (N=68)	Placebo (N=66)
6MWT score at BL = Low	N1	30	36
	Responder - n(%)	6 (20.0%)	9 (25.0%)
	Difference in responder (KRN23 vs Placebo) - %	-5.0%	
	Logistic Regression[1]		
	Responder - %	22.2%	28.5%
	95% C.I.	9.9%, 42.8%	14.2%, 48.9%
	Odds ratio (KRN23 vs Placebo)	0.717	
	95% C.I. of odds ratio	0.215, 2.396	
	P-value	0.5842	
	RR[3] (95% CI), P-value	0.800 (0.321, 1.992), 0.7704	
	ARR[3] (95% CI), P-value	0.717 (0.220, 2.342), 0.5822	
	ARD[4]		
	Difference (95% C.I.)	-0.050 (-0.251, 0.151)	
	P-value	0.7704	

N1 = number of subjects in the analysis population of each subgroup. The percentage is based on the N1.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
Logistic regression estimates are from a logistic regression model which includes treatment group, region and actual randomization stratification by treatment as independent variables.
The estimated responder rate, 95% CI, odds ratio and 2-sided p-value are from the logistic regression model.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: s-logistic_bpi.sas

Table 2.2.3.1.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6		N_1	27	17	44
	Baseline	n	27	17	44
		Mean	3.76	3.11	3.51
		SD, SE	1.549, 0.298	1.860, 0.451	1.685, 0.254
		Median	3.71	3.43	3.64
		Q1, Q3	2.71, 4.71	1.71, 4.29	2.43, 4.50
		Min, Max	0.0, 7.7	0.1, 6.0	0.0, 7.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	3.76	3.11	3.51
		SD, SE	1.549, 0.298	1.860, 0.451	1.685, 0.254
		Median	3.71	3.43	3.64
		Q1, Q3	2.71, 4.71	1.71, 4.29	2.43, 4.50
		Min, Max	0.0, 7.7	0.1, 6.0	0.0, 7.7
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	2.72	2.79	2.75
		SD, SE	1.489, 0.287	1.414, 0.343	1.444, 0.218
		Median	2.71	3.29	2.79
		Q1, Q3	1.71, 3.57	1.86, 3.57	1.79, 3.57
		Min, Max	0.6, 6.7	0.4, 5.4	0.4, 6.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-1.04	-0.32	-0.76
		SD, SE	1.708, 0.329	1.606, 0.390	1.688, 0.254
		Median	-0.43	-0.29	-0.43
		Q1, Q3	-2.14, 0.57	-1.00, 0.29	-1.64, 0.36
		Min, Max	-5.9, 1.1	-4.0, 2.6	-5.9, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.98 (0.265)	-0.66 (0.331)	
		95% CI	(-1.50, -0.46)	(-1.31, -0.02)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.32 (0.376)	
		95% CI		(-1.06, 0.42)	
		p-value		0.3957	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	3.76	3.11	3.51
		SD, SE	1.549, 0.298	1.860, 0.451	1.685, 0.254
		Median	3.71	3.43	3.64
		Q1, Q3	2.71, 4.71	1.71, 4.29	2.43, 4.50
		Min, Max	0.0, 7.7	0.1, 6.0	0.0, 7.7
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	3.06	2.74	2.94
		SD, SE	1.775, 0.342	1.468, 0.356	1.653, 0.249
		Median	2.57	3.29	3.07
		Q1, Q3	1.57, 4.57	1.57, 3.86	1.57, 3.93
		Min, Max	0.7, 7.1	0.0, 5.0	0.0, 7.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-0.70	-0.37	-0.57
		SD, SE	1.796, 0.346	1.245, 0.302	1.598, 0.241
		Median	-0.71	-0.14	-0.57
		Q1, Q3	-2.00, 0.14	-0.86, 0.57	-1.64, 0.50
		Min, Max	-3.9, 3.9	-3.3, 1.4	-3.9, 3.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.64 (0.309)	-0.71 (0.305)	
		95% CI	(-1.25, -0.04)	(-1.31, -0.12)	
		LS Mean Difference (SE)		0.07 (0.384)	
		95% CI		(-0.68, 0.82)	
		p-value		0.8559	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6		N_1	39	51	90
	Baseline	n	39	51	90
		Mean	5.45	5.94	5.73
		SD, SE	2.289, 0.367	1.886, 0.264	2.072, 0.218
		Median	5.29	6.00	5.71
		Q1, Q3	4.14, 7.29	4.14, 7.57	4.14, 7.29
		Min, Max	0.4, 10.0	1.6, 10.0	0.4, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	5.45	5.94	5.73
		SD, SE	2.289, 0.367	1.886, 0.264	2.072, 0.218
		Median	5.29	6.00	5.71
		Q1, Q3	4.14, 7.29	4.14, 7.57	4.14, 7.29
		Min, Max	0.4, 10.0	1.6, 10.0	0.4, 10.0
		Observed			
		n	39	51	90
		Mean	5.18	4.80	4.96
		SD, SE	2.481, 0.397	2.432, 0.341	2.447, 0.258
		Median	5.29	5.00	5.29
		Q1, Q3	3.00, 7.29	2.86, 6.57	3.00, 6.71
		Min, Max	0.6, 9.4	0.0, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	-0.27	-1.14	-0.76
		SD, SE	1.475, 0.236	1.610, 0.225	1.603, 0.169
		Median	-0.14	-0.86	-0.64
		Q1, Q3	-0.86, 0.71	-2.14, 0.00	-1.57, 0.14
		Min, Max	-4.1, 2.3	-7.3, 1.4	-7.3, 2.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.03 (0.300)	-0.76 (0.248)	
		95% CI	(-0.56, 0.61)	(-1.25, -0.28)	
		LS Mean Difference (SE)		0.79 (0.312)	
		95% CI		(0.18, 1.40)	
		p-value		0.0117	
				0.545 (0.120; 0.969)	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	38	50	88
		Mean	5.37	5.88	5.66
		SD, SE	2.261, 0.367	1.863, 0.263	2.048, 0.218
		Median	5.07	5.86	5.64
		Q1, Q3	4.14, 6.57	4.14, 7.29	4.14, 7.14
		Min, Max	0.4, 10.0	1.6, 10.0	0.4, 10.0
		Observed			
		n	38	50	88
		Mean	4.94	4.92	4.93
		SD, SE	2.472, 0.401	2.345, 0.332	2.386, 0.254
		Median	5.43	5.21	5.29
		Q1, Q3	3.00, 6.57	2.71, 6.71	2.86, 6.71
		Min, Max	0.1, 9.7	0.9, 9.7	0.1, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	38	50	88
		Mean	-0.42	-0.96	-0.73
		SD, SE	1.655, 0.268	1.954, 0.276	1.840, 0.196
		Median	-0.50	-1.14	-0.86
		Q1, Q3	-1.29, 0.71	-2.14, 0.00	-1.86, 0.29
		Min, Max	-5.3, 3.0	-6.1, 4.1	-6.1, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.17 (0.344)	-0.60 (0.313)	
		95% CI	(-0.84, 0.50)	(-1.21, 0.01)	
		LS Mean Difference (SE)		0.43 (0.369)	
		95% CI		(-0.29, 1.15)	
		p-value		0.2424	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6		N_1	49	48	97
	Baseline	n	49	48	97
		Mean	4.09	4.51	4.30
		SD, SE	1.880, 0.269	2.101, 0.303	1.993, 0.202
		Median	4.14	4.36	4.29
		Q1, Q3	2.71, 5.00	3.43, 5.79	2.86, 5.57
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	4.09	4.51	4.30
		SD, SE	1.880, 0.269	2.101, 0.303	1.993, 0.202
		Median	4.14	4.36	4.29
		Q1, Q3	2.71, 5.00	3.43, 5.79	2.86, 5.57
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 10.0	0.0, 10.0
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	3.41	3.70	3.55
		SD, SE	2.101, 0.300	2.212, 0.319	2.151, 0.218
		Median	3.00	3.36	3.29
		Q1, Q3	1.86, 4.57	1.93, 5.14	1.86, 5.00
		Min, Max	0.6, 9.4	0.0, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-0.69	-0.81	-0.75
		SD, SE	1.554, 0.222	1.533, 0.221	1.537, 0.156
		Median	-0.43	-0.57	-0.57
		Q1, Q3	-1.43, 0.43	-1.86, 0.14	-1.57, 0.29
		Min, Max	-5.9, 2.1	-4.0, 2.6	-5.9, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.37 (0.264)	-0.44 (0.250)	
		95% CI	(-0.88, 0.15)	(-0.93, 0.05)	
		LS Mean Difference (SE)		0.07 (0.288)	
		95% CI		(-0.49, 0.63)	
		p-value		0.8059	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	4.09	4.51	4.30
		SD, SE	1.880, 0.269	2.101, 0.303	1.993, 0.202
		Median	4.14	4.36	4.29
		Q1, Q3	2.71, 5.00	3.43, 5.79	2.86, 5.57
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 10.0	0.0, 10.0
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	3.42	3.76	3.59
		SD, SE	2.144, 0.306	2.197, 0.317	2.166, 0.220
		Median	3.00	3.50	3.29
		Q1, Q3	1.71, 4.86	1.93, 5.07	1.86, 5.00
		Min, Max	0.1, 9.3	0.0, 9.7	0.0, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-0.67	-0.75	-0.71
		SD, SE	1.724, 0.246	1.632, 0.236	1.671, 0.170
		Median	-0.71	-0.86	-0.86
		Q1, Q3	-1.86, 0.29	-1.71, 0.21	-1.71, 0.29
		Min, Max	-5.3, 3.9	-4.4, 4.1	-5.3, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.35 (0.295)	-0.38 (0.269)	
		95% CI	(-0.93, 0.23)	(-0.91, 0.14)	
		LS Mean Difference (SE)		0.03 (0.308)	
		95% CI		(-0.57, 0.64)	
		p-value		0.9105	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6		N_1	17	20	37
	Baseline	n	17	20	37
		Mean	6.68	6.96	6.83
		SD, SE	1.819, 0.441	1.504, 0.336	1.638, 0.269
		Median	6.14	7.00	6.86
		Q1, Q3	5.86, 8.57	6.36, 8.29	5.86, 8.29
		Min, Max	4.0, 9.3	3.7, 8.9	3.7, 9.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	6.68	6.96	6.83
		SD, SE	1.819, 0.441	1.504, 0.336	1.638, 0.269
		Median	6.14	7.00	6.86
		Q1, Q3	5.86, 8.57	6.36, 8.29	5.86, 8.29
		Min, Max	4.0, 9.3	3.7, 8.9	3.7, 9.3
		Observed			
		n	17	20	37
		Mean	6.38	5.72	6.02
		SD, SE	2.004, 0.486	2.198, 0.491	2.108, 0.347
		Median	6.71	6.29	6.43
		Q1, Q3	5.29, 8.00	4.14, 7.21	5.29, 7.86
		Min, Max	2.0, 8.7	1.4, 9.0	1.4, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	-0.30	-1.24	-0.81
		SD, SE	1.768, 0.429	1.868, 0.418	1.858, 0.305
		Median	0.00	-0.57	-0.43
		Q1, Q3	-0.86, 0.57	-1.93, -0.14	-1.43, 0.29
		Min, Max	-4.1, 2.3	-7.3, 0.9	-7.3, 2.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.08 (0.446)	-0.67 (0.262)	
		95% CI	(-0.79, 0.96)	(-1.19, -0.16)	
		LS Mean Difference (SE)		0.76 (0.582)	
		95% CI		(-0.38, 1.90)	
		p-value		0.1931	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	16	19	35
		Mean	6.56	6.86	6.73
		SD, SE	1.810, 0.453	1.486, 0.341	1.624, 0.275
		Median	6.14	7.00	6.86
		Q1, Q3	5.21, 8.36	6.29, 8.29	5.86, 8.29
		Min, Max	4.0, 9.3	3.7, 8.9	3.7, 9.3
		Observed			
		n	16	19	35
		Mean	6.42	5.90	6.14
		SD, SE	1.528, 0.382	2.033, 0.466	1.813, 0.306
		Median	6.29	6.57	6.57
		Q1, Q3	5.43, 7.50	3.43, 7.71	5.29, 7.71
		Min, Max	3.4, 9.7	2.6, 8.4	2.6, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	16	19	35
		Mean	-0.14	-0.96	-0.59
		SD, SE	1.642, 0.411	2.243, 0.515	2.006, 0.339
		Median	-0.29	-1.00	-0.43
		Q1, Q3	-0.86, 0.79	-2.29, 0.29	-2.14, 0.71
		Min, Max	-3.6, 3.0	-6.1, 3.7	-6.1, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.10 (0.395)	-0.44 (0.326)	
		95% CI	(-0.68, 0.87)	(-1.08, 0.20)	
		LS Mean Difference (SE)		0.54 (0.577)	
		95% CI		(-0.59, 1.67)	
		p-value		0.3488	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU		N_1	58	58	116
	Baseline	n	58	58	116
		Mean	4.92	5.32	5.12
		SD, SE	2.193, 0.288	2.115, 0.278	2.154, 0.200
		Median	4.64	5.57	4.93
		Q1, Q3	3.71, 6.14	3.86, 6.86	3.71, 6.50
		Min, Max	0.0, 10.0	1.0, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	4.92	5.32	5.12
		SD, SE	2.193, 0.288	2.115, 0.278	2.154, 0.200
		Median	4.64	5.57	4.93
		Q1, Q3	3.71, 6.14	3.86, 6.86	3.71, 6.50
		Min, Max	0.0, 10.0	1.0, 10.0	0.0, 10.0
		Observed			
		n	58	58	116
		Mean	4.27	4.33	4.30
		SD, SE	2.411, 0.317	2.420, 0.318	2.405, 0.223
		Median	3.57	3.86	3.71
		Q1, Q3	2.14, 6.29	2.14, 6.43	2.14, 6.29
		Min, Max	0.6, 9.3	0.0, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Change from Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	-0.66	-0.99	-0.82
		SD, SE	1.640, 0.215	1.640, 0.215	1.642, 0.152
		Median	-0.43	-0.50	-0.43
		Q1, Q3	-1.43, 0.57	-2.00, 0.00	-1.71, 0.21
		Min, Max	-5.9, 2.3	-7.3, 2.1	-7.3, 2.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.75 (0.212)	-1.05 (0.217)	
		95% CI	(-1.17, -0.33)	(-1.48, -0.63)	
		LS Mean Difference (SE)		0.30 (0.287)	
		95% CI		(-0.26, 0.87)	
		p-value		0.2910	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Baseline			
		n	57	57	114
		Mean	4.86	5.26	5.06
		SD, SE	2.157, 0.286	2.084, 0.276	2.121, 0.199
		Median	4.57	5.57	4.86
		Q1, Q3	3.71, 6.14	3.86, 6.86	3.71, 6.43
		Min, Max	0.0, 10.0	1.0, 10.0	0.0, 10.0
		Observed			
		n	57	57	114
		Mean	4.32	4.31	4.32
		SD, SE	2.314, 0.306	2.337, 0.310	2.315, 0.217
		Median	4.57	4.00	4.29
		Q1, Q3	2.43, 5.86	2.43, 6.14	2.43, 6.00
		Min, Max	0.1, 9.7	0.6, 9.7	0.1, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Change from Baseline			
		n	57	57	114
		Mean	-0.54	-0.95	-0.74
		SD, SE	1.742, 0.231	1.737, 0.230	1.744, 0.163
		Median	-0.57	-0.86	-0.71
		Q1, Q3	-1.57, 0.71	-2.14, 0.14	-1.86, 0.29
		Min, Max	-5.3, 3.9	-6.1, 3.7	-6.1, 3.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.66 (0.222)	-1.02 (0.218)	
		95% CI	(-1.10, -0.23)	(-1.45, -0.59)	
		LS Mean Difference (SE)		0.36 (0.301)	
		95% CI		(-0.23, 0.95)	
		p-value		0.2323	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia		N_1	8	10	18
	Baseline	n	8	10	18
		Mean	3.55	4.70	4.19
		SD, SE	1.688, 0.597	2.925, 0.925	2.459, 0.580
		Median	2.86	4.86	3.71
		Q1, Q3	2.57, 4.07	3.00, 6.29	2.71, 6.29
		Min, Max	2.1, 7.3	0.1, 8.9	0.1, 8.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	3.55	4.70	4.19
		SD, SE	1.688, 0.597	2.925, 0.925	2.459, 0.580
		Median	2.86	4.86	3.71
		Q1, Q3	2.57, 4.07	3.00, 6.29	2.71, 6.29
		Min, Max	2.1, 7.3	0.1, 8.9	0.1, 8.9
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	3.46	4.11	3.83
		SD, SE	2.720, 0.962	2.235, 0.707	2.409, 0.568
		Median	2.71	3.50	3.21
		Q1, Q3	1.71, 4.14	3.14, 5.29	2.57, 5.29
		Min, Max	1.1, 9.4	0.4, 9.0	0.4, 9.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	-0.09	-0.59	-0.37
		SD, SE	1.322, 0.468	1.653, 0.523	1.494, 0.352
		Median	-0.07	-0.64	-0.50
		Q1, Q3	-1.14, 0.71	-1.00, 0.29	-1.00, 0.29
		Min, Max	-1.9, 2.1	-3.6, 2.6	-3.6, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.06 (0.462)	-0.45 (0.424)	
		95% CI	(-0.97, 0.85)	(-1.28, 0.38)	
		LS Mean Difference (SE)		0.39 (0.660)	
		95% CI		(-0.90, 1.68)	
		p-value		0.5532	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	3.55	4.70	4.19
		SD, SE	1.688, 0.597	2.925, 0.925	2.459, 0.580
		Median	2.86	4.86	3.71
		Q1, Q3	2.57, 4.07	3.00, 6.29	2.71, 6.29
		Min, Max	2.1, 7.3	0.1, 8.9	0.1, 8.9
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	3.02	4.66	3.93
		SD, SE	2.737, 0.968	2.519, 0.797	2.673, 0.630
		Median	2.29	4.79	3.71
		Q1, Q3	1.14, 3.71	2.86, 7.14	2.00, 5.43
		Min, Max	0.7, 9.1	0.0, 7.9	0.0, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	-0.54	-0.04	-0.26
		SD, SE	1.536, 0.543	2.118, 0.670	1.847, 0.435
		Median	-1.00	-0.57	-0.86
		Q1, Q3	-1.64, 0.64	-1.57, 1.43	-1.57, 1.43
		Min, Max	-2.1, 1.9	-2.9, 4.1	-2.9, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.51 (0.592)	0.09 (0.437)	
		95% CI	(-1.67, 0.65)	(-0.76, 0.95)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.60 (0.744)	
		95% CI		(-2.06, 0.86)	
		p-value		0.4218	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male		N_1	23	24	47
	Baseline	n	23	24	47
		Mean	3.99	4.78	4.39
		SD, SE	2.019, 0.421	2.221, 0.453	2.139, 0.312
		Median	4.29	4.64	4.43
		Q1, Q3	2.71, 4.86	3.57, 6.29	2.71, 5.57
		Min, Max	0.0, 10.0	1.0, 8.7	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	3.99	4.78	4.39
		SD, SE	2.019, 0.421	2.221, 0.453	2.139, 0.312
		Median	4.29	4.64	4.43
		Q1, Q3	2.71, 4.86	3.57, 6.29	2.71, 5.57
		Min, Max	0.0, 10.0	1.0, 8.7	0.0, 10.0
		Observed			
		n	23	24	47
		Mean	3.55	3.91	3.74
		SD, SE	2.315, 0.483	2.125, 0.434	2.203, 0.321
		Median	3.00	3.64	3.29
		Q1, Q3	1.86, 4.29	2.64, 5.43	2.00, 5.29
		Min, Max	0.6, 9.4	0.0, 8.1	0.0, 9.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Change from Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	-0.43	-0.87	-0.66
		SD, SE	1.451, 0.303	1.542, 0.315	1.498, 0.219
		Median	-0.71	-0.64	-0.71
		Q1, Q3	-1.57, 0.71	-2.07, 0.14	-2.00, 0.57
		Min, Max	-3.0, 2.1	-3.9, 2.1	-3.9, 2.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.33 (0.345)	-0.53 (0.313)	
		95% CI	(-1.01, 0.35)	(-1.14, 0.08)	
		LS Mean Difference (SE)		0.20 (0.420)	
		95% CI		(-0.63, 1.02)	
		p-value		0.6387	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	3.99	4.61	4.30
		SD, SE	2.019, 0.421	2.103, 0.438	2.062, 0.304
		Median	4.29	4.43	4.36
		Q1, Q3	2.71, 4.86	3.57, 6.29	2.71, 5.57
		Min, Max	0.0, 10.0	1.0, 8.3	0.0, 10.0
		Observed			
		n	23	23	46
		Mean	3.77	3.39	3.58
		SD, SE	2.454, 0.512	1.629, 0.340	2.068, 0.305
		Median	3.00	3.29	3.21
		Q1, Q3	1.71, 5.29	2.14, 4.86	2.14, 5.00
		Min, Max	0.7, 9.3	0.6, 6.6	0.6, 9.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	-0.22	-1.22	-0.72
		SD, SE	1.961, 0.409	1.248, 0.260	1.703, 0.251
		Median	-0.57	-1.14	-1.00
		Q1, Q3	-1.57, 1.00	-2.29, 0.00	-2.14, 0.43
		Min, Max	-3.9, 3.9	-3.3, 0.6	-3.9, 3.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.11 (0.438)	-0.93 (0.244)	
		95% CI	(-0.97, 0.75)	(-1.41, -0.45)	
		LS Mean Difference (SE)		0.82 (0.428)	
		95% CI		(-0.02, 1.66)	
		p-value		0.0559	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female		N_1	43	44	87
	Baseline	n	43	44	87
		Mean	5.17	5.47	5.32
		SD, SE	2.164, 0.330	2.232, 0.337	2.191, 0.235
		Median	5.14	5.64	5.29
		Q1, Q3	3.57, 6.43	3.86, 7.00	3.71, 6.86
		Min, Max	0.4, 9.3	0.1, 10.0	0.1, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	5.17	5.47	5.32
		SD, SE	2.164, 0.330	2.232, 0.337	2.191, 0.235
		Median	5.14	5.64	5.29
		Q1, Q3	3.57, 6.43	3.86, 7.00	3.71, 6.86
		Min, Max	0.4, 9.3	0.1, 10.0	0.1, 10.0
		Observed			
		n	43	44	87
		Mean	4.50	4.51	4.50
		SD, SE	2.471, 0.377	2.505, 0.378	2.474, 0.265
		Median	4.57	4.00	4.14
		Q1, Q3	2.00, 6.43	2.57, 6.43	2.14, 6.43
		Min, Max	0.6, 8.7	0.4, 10.0	0.4, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Change from Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	-0.67	-0.97	-0.82
		SD, SE	1.695, 0.258	1.702, 0.257	1.695, 0.182
		Median	-0.43	-0.43	-0.43
		Q1, Q3	-1.43, 0.57	-1.71, 0.00	-1.57, 0.29
		Min, Max	-5.9, 2.3	-7.3, 2.6	-7.3, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.39 (0.319)	-0.79 (0.324)	
		95% CI	(-1.01, 0.24)	(-1.43, -0.16)	
		LS Mean Difference (SE)		0.41 (0.337)	
		95% CI		(-0.25, 1.07)	
		p-value		0.2256	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	5.09	5.47	5.29
		SD, SE	2.123, 0.328	2.232, 0.337	2.175, 0.235
		Median	5.07	5.64	5.29
		Q1, Q3	3.57, 6.29	3.86, 7.00	3.71, 6.86
		Min, Max	0.4, 9.3	0.1, 10.0	0.1, 10.0
		Observed			
		n	42	44	86
		Mean	4.37	4.88	4.63
		SD, SE	2.349, 0.362	2.515, 0.379	2.434, 0.262
		Median	4.71	5.00	4.79
		Q1, Q3	2.43, 6.00	2.71, 7.07	2.57, 6.57
		Min, Max	0.1, 9.7	0.0, 9.7	0.0, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	-0.71	-0.60	-0.65
		SD, SE	1.547, 0.239	2.024, 0.305	1.798, 0.194
		Median	-0.57	-0.64	-0.57
		Q1, Q3	-1.86, 0.14	-1.71, 0.29	-1.71, 0.29
		Min, Max	-5.3, 2.3	-6.1, 4.1	-6.1, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.47 (0.332)	-0.42 (0.344)	
		95% CI	(-1.12, 0.18)	(-1.10, 0.25)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.05 (0.366)	
		95% CI		(-0.76, 0.67)	
		p-value		0.8991	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White		N_1	53	55	108
	Baseline	n	53	55	108
		Mean	4.89	5.31	5.11
		SD, SE	2.193, 0.301	2.102, 0.283	2.148, 0.207
		Median	4.57	5.57	4.93
		Q1, Q3	3.71, 6.14	3.86, 6.86	3.71, 6.50
		Min, Max	0.0, 10.0	1.0, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	4.89	5.31	5.11
		SD, SE	2.193, 0.301	2.102, 0.283	2.148, 0.207
		Median	4.57	5.57	4.93
		Q1, Q3	3.71, 6.14	3.86, 6.86	3.71, 6.50
		Min, Max	0.0, 10.0	1.0, 10.0	0.0, 10.0
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	4.16	4.36	4.26
		SD, SE	2.465, 0.339	2.429, 0.328	2.437, 0.235
		Median	3.43	3.86	3.57
		Q1, Q3	2.00, 5.86	2.14, 6.43	2.14, 6.21
		Min, Max	0.6, 9.3	0.0, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	-0.73	-0.96	-0.85
		SD, SE	1.605, 0.220	1.669, 0.225	1.634, 0.157
		Median	-0.57	-0.43	-0.43
		Q1, Q3	-1.43, 0.43	-1.86, 0.00	-1.64, 0.14
		Min, Max	-5.9, 2.3	-7.3, 2.1	-7.3, 2.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.83 (0.218)	-1.04 (0.228)	
		95% CI	(-1.26, -0.41)	(-1.49, -0.60)	
		LS Mean Difference (SE)		0.21 (0.298)	
		95% CI		(-0.38, 0.79)	
		p-value		0.4840	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	4.89	5.31	5.11
		SD, SE	2.193, 0.301	2.102, 0.283	2.148, 0.207
		Median	4.57	5.57	4.93
		Q1, Q3	3.71, 6.14	3.86, 6.86	3.71, 6.50
		Min, Max	0.0, 10.0	1.0, 10.0	0.0, 10.0
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	4.26	4.37	4.31
		SD, SE	2.247, 0.309	2.356, 0.318	2.293, 0.221
		Median	4.43	4.14	4.29
		Q1, Q3	2.43, 5.71	2.43, 6.43	2.43, 5.86
		Min, Max	0.7, 9.7	0.6, 9.7	0.6, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	-0.63	-0.95	-0.79
		SD, SE	1.707, 0.235	1.764, 0.238	1.735, 0.167
		Median	-0.57	-0.86	-0.71
		Q1, Q3	-1.57, 0.29	-2.14, 0.14	-1.93, 0.21
		Min, Max	-5.3, 3.9	-6.1, 3.7	-6.1, 3.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.74 (0.222)	-1.03 (0.226)	
		95% CI	(-1.17, -0.30)	(-1.47, -0.59)	
		LS Mean Difference (SE)		0.29 (0.305)	
		95% CI		(-0.31, 0.89)	
		p-value		0.3379	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White		N_1	13	13	26
	Baseline	n	13	13	26
		Mean	4.22	4.87	4.54
		SD, SE	2.092, 0.580	2.805, 0.778	2.447, 0.480
		Median	3.57	4.43	4.07
		Q1, Q3	2.71, 5.43	3.71, 6.29	2.71, 6.29
		Min, Max	2.0, 8.6	0.1, 8.9	0.1, 8.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	4.22	4.87	4.54
		SD, SE	2.092, 0.580	2.805, 0.778	2.447, 0.480
		Median	3.57	4.43	4.07
		Q1, Q3	2.71, 5.43	3.71, 6.29	2.71, 6.29
		Min, Max	2.0, 8.6	0.1, 8.9	0.1, 8.9
		Observed			
		n	13	13	26
		Mean	4.21	4.04	4.13
		SD, SE	2.444, 0.678	2.228, 0.618	2.293, 0.450
		Median	3.00	3.29	3.29
		Q1, Q3	2.57, 5.71	3.14, 5.29	2.86, 5.43
		Min, Max	1.1, 9.4	0.4, 9.0	0.4, 9.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	-0.01	-0.82	-0.42
		SD, SE	1.541, 0.427	1.548, 0.429	1.569, 0.308
		Median	0.29	-0.71	-0.50
		Q1, Q3	-0.71, 0.71	-2.00, 0.14	-1.57, 0.57
		Min, Max	-3.3, 2.1	-3.6, 2.6	-3.6, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.03 (0.353)	-0.65 (0.377)	
		95% CI	(-0.66, 0.72)	(-1.39, 0.09)	
		LS Mean Difference (SE)		0.68 (0.522)	
		95% CI		(-0.34, 1.71)	
		p-value		0.1923	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	3.86	4.55	4.20
		SD, SE	1.706, 0.492	2.670, 0.771	2.219, 0.453
		Median	3.29	4.14	3.86
		Q1, Q3	2.57, 5.00	3.36, 6.29	2.71, 5.79
		Min, Max	2.0, 7.3	0.1, 8.9	0.1, 8.9
		Observed			
		n	12	12	24
		Mean	3.73	4.35	4.04
		SD, SE	2.997, 0.865	2.416, 0.697	2.681, 0.547
		Median	2.79	4.36	3.86
		Q1, Q3	1.14, 6.57	2.43, 6.29	2.00, 6.57
		Min, Max	0.1, 9.1	0.0, 7.9	0.0, 9.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Change from Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	-0.13	-0.20	-0.17
		SD, SE	1.716, 0.495	1.975, 0.570	1.810, 0.369
		Median	-0.57	-0.64	-0.57
		Q1, Q3	-1.64, 1.36	-1.64, 0.93	-1.64, 1.21
		Min, Max	-2.1, 3.0	-2.9, 4.1	-2.9, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.28 (0.547)	-0.12 (0.438)	
		95% CI	(-1.35, 0.80)	(-0.98, 0.73)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.15 (0.694)	
		95% CI		(-1.51, 1.21)	
		p-value		0.8283	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years		N_1	36	31	67
	Baseline	n	36	31	67
		Mean	4.81	5.40	5.08
		SD, SE	2.495, 0.416	2.035, 0.365	2.295, 0.280
		Median	4.36	5.71	4.86
		Q1, Q3	2.71, 6.36	3.86, 7.00	3.00, 6.86
		Min, Max	0.4, 10.0	1.0, 8.4	0.4, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	4.81	5.40	5.08
		SD, SE	2.495, 0.416	2.035, 0.365	2.295, 0.280
		Median	4.36	5.71	4.86
		Q1, Q3	2.71, 6.36	3.86, 7.00	3.00, 6.86
		Min, Max	0.4, 10.0	1.0, 8.4	0.4, 10.0
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	4.34	4.63	4.47
		SD, SE	2.632, 0.439	2.302, 0.413	2.471, 0.302
		Median	3.36	4.71	3.71
		Q1, Q3	2.29, 6.50	2.86, 6.43	2.57, 6.43
		Min, Max	0.6, 9.4	0.9, 8.6	0.6, 9.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	-0.48	-0.77	-0.61
		SD, SE	1.585, 0.264	1.186, 0.213	1.412, 0.172
		Median	-0.43	-0.43	-0.43
		Q1, Q3	-0.93, 0.57	-1.43, 0.00	-1.29, 0.29
		Min, Max	-5.9, 2.1	-3.6, 1.3	-5.9, 2.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.45 (0.329)	-0.71 (0.289)	
		95% CI	(-1.10, 0.19)	(-1.28, -0.14)	
		LS Mean Difference (SE)		0.26 (0.333)	
		95% CI		(-0.40, 0.91)	
		p-value		0.4426	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	4.81	5.40	5.08
		SD, SE	2.495, 0.416	2.035, 0.365	2.295, 0.280
		Median	4.36	5.71	4.86
		Q1, Q3	2.71, 6.36	3.86, 7.00	3.00, 6.86
		Min, Max	0.4, 10.0	1.0, 8.4	0.4, 10.0
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	4.21	4.53	4.36
		SD, SE	2.573, 0.429	2.191, 0.394	2.391, 0.292
		Median	4.00	4.43	4.43
		Q1, Q3	2.14, 6.00	2.71, 6.14	2.29, 6.00
		Min, Max	0.1, 9.3	1.0, 8.4	0.1, 9.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	-0.60	-0.87	-0.72
		SD, SE	1.388, 0.231	1.716, 0.308	1.543, 0.188
		Median	-0.71	-0.86	-0.71
		Q1, Q3	-1.50, 0.36	-2.14, 0.14	-1.71, 0.14
		Min, Max	-3.6, 3.0	-4.4, 3.7	-4.4, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.58 (0.321)	-0.81 (0.320)	
		95% CI	(-1.20, 0.05)	(-1.44, -0.18)	
		LS Mean Difference (SE)		0.23 (0.362)	
		95% CI		(-0.48, 0.94)	
		p-value		0.5182	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years		N_1	30	37	67
	Baseline	n	30	37	67
		Mean	4.69	5.09	4.91
		SD, SE	1.753, 0.320	2.411, 0.396	2.136, 0.261
		Median	4.57	5.29	4.57
		Q1, Q3	3.71, 5.57	3.57, 6.86	3.71, 6.29
		Min, Max	0.0, 8.6	0.1, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	4.69	5.09	4.91
		SD, SE	1.753, 0.320	2.411, 0.396	2.136, 0.261
		Median	4.57	5.29	4.57
		Q1, Q3	3.71, 5.57	3.57, 6.86	3.71, 6.29
		Min, Max	0.0, 8.6	0.1, 10.0	0.0, 10.0
		Observed			
		n	30	37	67
		Mean	3.97	4.02	4.00
		SD, SE	2.221, 0.405	2.438, 0.401	2.326, 0.284
		Median	3.57	3.43	3.43
		Q1, Q3	1.86, 5.43	2.14, 5.86	2.00, 5.71
		Min, Max	0.6, 8.1	0.0, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	-0.72	-1.07	-0.91
		SD, SE	1.649, 0.301	1.941, 0.319	1.811, 0.221
		Median	-0.57	-1.00	-0.86
		Q1, Q3	-1.86, 0.57	-2.00, 0.14	-2.00, 0.29
		Min, Max	-3.6, 2.3	-7.3, 2.6	-7.3, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.32 (0.365)	-0.74 (0.318)	
		95% CI	(-1.04, 0.39)	(-1.36, -0.12)	
		LS Mean Difference (SE)		0.41 (0.404)	
		95% CI		(-0.38, 1.21)	
		p-value		0.3044	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	4.56	4.99	4.80
		SD, SE	1.621, 0.301	2.365, 0.394	2.063, 0.256
		Median	4.57	5.21	4.57
		Q1, Q3	3.71, 5.29	3.50, 6.64	3.71, 6.14
		Min, Max	0.0, 8.0	0.1, 10.0	0.0, 10.0
		Observed			
		n	29	36	65
		Mean	4.09	4.23	4.17
		SD, SE	2.173, 0.404	2.499, 0.416	2.342, 0.290
		Median	3.86	3.93	3.86
		Q1, Q3	2.57, 5.29	2.07, 6.50	2.14, 5.57
		Min, Max	0.9, 9.7	0.0, 9.7	0.0, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	-0.46	-0.76	-0.63
		SD, SE	2.058, 0.382	1.911, 0.318	1.968, 0.244
		Median	-0.29	-0.93	-0.71
		Q1, Q3	-2.14, 0.71	-1.79, 0.29	-2.00, 0.43
		Min, Max	-5.3, 3.9	-6.1, 4.1	-6.1, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.13 (0.453)	-0.46 (0.327)	
		95% CI	(-1.02, 0.75)	(-1.10, 0.18)	
		LS Mean Difference (SE)		0.33 (0.456)	
		95% CI		(-0.57, 1.22)	
		p-value		0.4739	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5		N_1	41	39	80
	Baseline	n	41	39	80
		Mean	4.29	4.42	4.36
		SD, SE	2.211, 0.345	2.083, 0.334	2.137, 0.239
		Median	4.14	4.29	4.21
		Q1, Q3	2.71, 5.14	3.43, 6.00	2.79, 5.71
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 8.3	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	4.29	4.42	4.36
		SD, SE	2.211, 0.345	2.083, 0.334	2.137, 0.239
		Median	4.14	4.29	4.21
		Q1, Q3	2.71, 5.14	3.43, 6.00	2.79, 5.71
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 8.3	0.0, 10.0
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	3.62	3.81	3.71
		SD, SE	2.295, 0.358	2.080, 0.333	2.181, 0.244
		Median	3.00	3.57	3.29
		Q1, Q3	1.86, 5.29	2.29, 5.71	2.00, 5.43
		Min, Max	0.6, 9.3	0.0, 8.3	0.0, 9.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	-0.67	-0.62	-0.64
		SD, SE	1.407, 0.220	1.416, 0.227	1.403, 0.157
		Median	-0.43	-0.43	-0.43
		Q1, Q3	-1.43, 0.57	-1.43, 0.29	-1.43, 0.29
		Min, Max	-4.1, 1.1	-3.9, 2.6	-4.1, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.51 (0.239)	-0.46 (0.242)	
		95% CI	(-0.98, -0.05)	(-0.94, 0.01)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.05 (0.291)	
		95% CI		(-0.62, 0.52)	
		p-value		0.8589	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	4.29	4.42	4.36
		SD, SE	2.211, 0.345	2.083, 0.334	2.137, 0.239
		Median	4.14	4.29	4.21
		Q1, Q3	2.71, 5.14	3.43, 6.00	2.79, 5.71
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 8.3	0.0, 10.0
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	3.75	3.97	3.86
		SD, SE	2.333, 0.364	2.171, 0.348	2.244, 0.251
		Median	3.29	3.57	3.43
		Q1, Q3	2.14, 5.14	2.14, 5.57	2.14, 5.14
		Min, Max	0.1, 9.7	0.0, 8.7	0.0, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	-0.54	-0.45	-0.50
		SD, SE	1.779, 0.278	1.715, 0.275	1.738, 0.194
		Median	-0.71	-0.57	-0.64
		Q1, Q3	-1.57, 0.71	-1.57, 0.43	-1.57, 0.57
		Min, Max	-5.3, 3.9	-3.6, 4.1	-5.3, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.39 (0.290)	-0.30 (0.291)	
		95% CI	(-0.96, 0.18)	(-0.87, 0.27)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.09 (0.353)	
		95% CI		(-0.79, 0.60)	
		p-value		0.7885	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5		N_1	25	29	54
	Baseline	n	25	29	54
		Mean	5.53	6.31	5.95
		SD, SE	1.915, 0.383	1.992, 0.370	1.978, 0.269
		Median	5.57	6.29	5.86
		Q1, Q3	4.29, 6.57	5.14, 8.00	4.29, 7.71
		Min, Max	1.7, 9.0	2.1, 10.0	1.7, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	5.53	6.31	5.95
		SD, SE	1.915, 0.383	1.992, 0.370	1.978, 0.269
		Median	5.57	6.29	5.86
		Q1, Q3	4.29, 6.57	5.14, 8.00	4.29, 7.71
		Min, Max	1.7, 9.0	2.1, 10.0	1.7, 10.0
		Observed			
		n	25	29	54
		Mean	5.07	4.95	5.01
		SD, SE	2.455, 0.491	2.627, 0.488	2.526, 0.344
		Median	5.29	5.00	5.14
		Q1, Q3	3.00, 7.14	2.86, 7.00	2.86, 7.14
		Min, Max	1.4, 9.4	1.3, 10.0	1.3, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	-0.46	-1.36	-0.94
		SD, SE	1.914, 0.383	1.832, 0.340	1.907, 0.260
		Median	-0.43	-1.00	-0.57
		Q1, Q3	-1.43, 0.57	-2.14, 0.00	-2.00, 0.14
		Min, Max	-5.9, 2.3	-7.3, 1.0	-7.3, 2.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.42 (0.346)	-1.44 (0.318)	
		95% CI	(-1.10, 0.26)	(-2.06, -0.82)	
		LS Mean Difference (SE)		1.02 (0.451)	
		95% CI		(0.14, 1.90)	
		p-value		0.0235	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	5.40	6.22	5.84
		SD, SE	1.846, 0.377	1.974, 0.373	1.942, 0.269
		Median	5.21	6.29	5.79
		Q1, Q3	4.21, 6.50	5.14, 7.86	4.29, 7.43
		Min, Max	1.7, 9.0	2.1, 10.0	1.7, 10.0
		Observed			
		n	24	28	52
		Mean	4.87	4.91	4.89
		SD, SE	2.353, 0.480	2.514, 0.475	2.417, 0.335
		Median	5.57	5.29	5.36
		Q1, Q3	2.79, 6.36	2.50, 6.93	2.57, 6.64
		Min, Max	0.7, 9.1	1.1, 9.7	0.7, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	-0.53	-1.32	-0.95
		SD, SE	1.612, 0.329	1.850, 0.350	1.772, 0.246
		Median	-0.43	-1.29	-1.00
		Q1, Q3	-1.71, 0.43	-2.21, -0.07	-2.07, 0.07
		Min, Max	-3.9, 3.0	-6.1, 2.1	-6.1, 3.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.56 (0.298)	-1.42 (0.367)	
		95% CI	(-1.15, 0.02)	(-2.14, -0.70)	
		LS Mean Difference (SE)		0.85 (0.423)	
		95% CI		(0.02, 1.68)	
		p-value		0.0438	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	3.57	3.57	3.57
		SD, SE	1.584, 0.260	1.820, 0.332	1.680, 0.205
		Median	3.57	3.71	3.71
		Q1, Q3	2.43, 4.57	2.43, 4.43	2.43, 4.57
		Min, Max	0.0, 7.7	0.1, 8.3	0.0, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	3.57	3.57	3.57
		SD, SE	1.584, 0.260	1.820, 0.332	1.680, 0.205
		Median	3.57	3.71	3.71
		Q1, Q3	2.43, 4.57	2.43, 4.43	2.43, 4.57
		Min, Max	0.0, 7.7	0.1, 8.3	0.0, 8.3
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	3.19	2.91	3.07
		SD, SE	1.811, 0.298	1.504, 0.275	1.674, 0.205
		Median	2.86	3.21	3.00
		Q1, Q3	1.86, 4.14	1.57, 3.71	1.71, 3.86
		Min, Max	0.6, 8.1	0.4, 6.4	0.4, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.37	-0.66	-0.50
		SD, SE	1.158, 0.190	1.329, 0.243	1.236, 0.151
		Median	-0.43	-0.57	-0.43
		Q1, Q3	-1.00, 0.57	-1.57, 0.14	-1.43, 0.29
		Min, Max	-3.0, 1.4	-2.9, 2.6	-3.0, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.16 (0.246)	-0.46 (0.258)	
		95% CI	(-0.64, 0.32)	(-0.96, 0.05)	
		LS Mean Difference (SE)		0.30 (0.274)	
		95% CI		(-0.23, 0.84)	
		p-value		0.2702	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	3.57	3.57	3.57
		SD, SE	1.584, 0.260	1.820, 0.332	1.680, 0.205
		Median	3.57	3.71	3.71
		Q1, Q3	2.43, 4.57	2.43, 4.43	2.43, 4.57
		Min, Max	0.0, 7.7	0.1, 8.3	0.0, 8.3
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	2.84	3.10	2.96
		SD, SE	1.684, 0.277	2.047, 0.374	1.845, 0.225
		Median	2.57	2.64	2.57
		Q1, Q3	1.43, 3.86	1.57, 4.00	1.43, 3.86
		Min, Max	0.1, 6.7	0.0, 7.4	0.0, 7.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.73	-0.47	-0.61
		SD, SE	1.707, 0.281	1.770, 0.323	1.727, 0.211
		Median	-0.71	-0.43	-0.71
		Q1, Q3	-1.86, 0.14	-1.71, 0.43	-1.71, 0.43
		Min, Max	-5.3, 3.9	-4.4, 4.1	-5.3, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.51 (0.302)	-0.27 (0.353)	
		95% CI	(-1.11, 0.08)	(-0.96, 0.42)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.24 (0.375)	
		95% CI		(-0.98, 0.49)	
		p-value		0.5156	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	6.28	6.54	6.42
		SD, SE	1.868, 0.347	1.573, 0.255	1.699, 0.208
		Median	6.14	6.43	6.29
		Q1, Q3	4.57, 7.71	5.71, 7.71	5.14, 7.71
		Min, Max	3.6, 10.0	3.4, 10.0	3.4, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	6.28	6.54	6.42
		SD, SE	1.868, 0.347	1.573, 0.255	1.699, 0.208
		Median	6.14	6.43	6.29
		Q1, Q3	4.57, 7.71	5.71, 7.71	5.14, 7.71
		Min, Max	3.6, 10.0	3.4, 10.0	3.4, 10.0
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	5.42	5.39	5.40
		SD, SE	2.599, 0.483	2.385, 0.387	2.461, 0.301
		Median	5.57	5.71	5.71
		Q1, Q3	3.14, 8.00	3.29, 7.00	3.29, 7.43
		Min, Max	0.7, 9.4	0.0, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-0.86	-1.15	-1.02
		SD, SE	2.033, 0.377	1.832, 0.297	1.912, 0.234
		Median	-0.71	-0.57	-0.71
		Q1, Q3	-2.43, 0.57	-2.14, 0.00	-2.43, 0.14
		Min, Max	-5.9, 2.3	-7.3, 1.4	-7.3, 2.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.02 (0.465)	-1.52 (0.355)	
		95% CI	(-1.93, -0.11)	(-2.21, -0.82)	
		LS Mean Difference (SE)		0.50 (0.426)	
		95% CI		(-0.34, 1.34)	
		p-value		0.2408	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	6.19	6.48	6.36
		SD, SE	1.848, 0.349	1.552, 0.255	1.678, 0.208
		Median	6.00	6.43	6.29
		Q1, Q3	4.57, 7.57	5.71, 7.57	5.14, 7.57
		Min, Max	3.6, 10.0	3.4, 10.0	3.4, 10.0
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	5.91	5.39	5.61
		SD, SE	2.035, 0.385	2.079, 0.342	2.060, 0.256
		Median	5.71	5.29	5.57
		Q1, Q3	5.00, 7.21	4.14, 6.71	4.43, 7.14
		Min, Max	1.1, 9.7	1.7, 9.7	1.1, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	-0.29	-1.09	-0.74
		SD, SE	1.703, 0.322	1.819, 0.299	1.802, 0.223
		Median	-0.29	-1.14	-0.71
		Q1, Q3	-1.21, 0.86	-2.14, 0.00	-2.00, 0.29
		Min, Max	-3.6, 3.0	-6.1, 2.6	-6.1, 3.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.51 (0.432)	-1.48 (0.377)	
		95% CI	(-1.35, 0.34)	(-2.22, -0.74)	
		LS Mean Difference (SE)		0.97 (0.385)	
		95% CI		(0.22, 1.73)	
		p-value		0.0114	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50		N_1	42	32	74
	Baseline	n	42	32	74
		Mean	4.03	3.75	3.91
		SD, SE	1.898, 0.293	1.934, 0.342	1.906, 0.222
		Median	4.07	3.79	3.86
		Q1, Q3	2.71, 4.86	2.50, 4.64	2.71, 4.86
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 8.3	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	4.03	3.75	3.91
		SD, SE	1.898, 0.293	1.934, 0.342	1.906, 0.222
		Median	4.07	3.79	3.86
		Q1, Q3	2.71, 4.86	2.50, 4.64	2.71, 4.86
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 8.3	0.0, 10.0
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	3.53	3.18	3.38
		SD, SE	2.126, 0.328	1.895, 0.335	2.024, 0.235
		Median	3.07	3.29	3.14
		Q1, Q3	2.00, 4.57	1.71, 3.79	1.86, 3.86
		Min, Max	0.6, 9.3	0.0, 7.9	0.0, 9.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	-0.50	-0.57	-0.53
		SD, SE	1.216, 0.188	1.399, 0.247	1.290, 0.150
		Median	-0.43	-0.36	-0.43
		Q1, Q3	-1.43, 0.57	-1.29, 0.21	-1.29, 0.29
		Min, Max	-3.3, 1.4	-4.0, 2.6	-4.0, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.25 (0.257)	-0.45 (0.271)	
		95% CI	(-0.75, 0.25)	(-0.99, 0.08)	
		LS Mean Difference (SE)		0.20 (0.302)	
		95% CI		(-0.39, 0.79)	
		p-value		0.5002	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	4.03	3.75	3.91
		SD, SE	1.898, 0.293	1.934, 0.342	1.906, 0.222
		Median	4.07	3.79	3.86
		Q1, Q3	2.71, 4.86	2.50, 4.64	2.71, 4.86
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 8.3	0.0, 10.0
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	3.54	3.21	3.40
		SD, SE	2.209, 0.341	2.027, 0.358	2.125, 0.247
		Median	3.07	3.00	3.07
		Q1, Q3	1.86, 4.86	1.71, 4.21	1.71, 4.57
		Min, Max	0.7, 9.7	0.0, 7.7	0.0, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	-0.49	-0.54	-0.51
		SD, SE	1.697, 0.262	1.634, 0.289	1.659, 0.193
		Median	-0.57	-0.79	-0.64
		Q1, Q3	-1.57, 0.71	-1.71, 0.43	-1.71, 0.57
		Min, Max	-5.3, 3.9	-3.3, 4.1	-5.3, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.24 (0.315)	-0.43 (0.324)	
		95% CI	(-0.86, 0.38)	(-1.06, 0.21)	
		LS Mean Difference (SE)		0.19 (0.351)	
		95% CI		(-0.50, 0.87)	
		p-value		0.5943	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50		N_1	24	35	59
	Baseline	n	24	35	59
		Mean	6.02	6.57	6.35
		SD, SE	2.076, 0.424	1.586, 0.268	1.805, 0.235
		Median	6.00	6.71	6.43
		Q1, Q3	4.43, 7.86	5.29, 7.71	5.14, 7.71
		Min, Max	2.0, 9.3	3.6, 10.0	2.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	6.02	6.57	6.35
		SD, SE	2.076, 0.424	1.586, 0.268	1.805, 0.235
		Median	6.00	6.71	6.43
		Q1, Q3	4.43, 7.86	5.29, 7.71	5.14, 7.71
		Min, Max	2.0, 9.3	3.6, 10.0	2.0, 10.0
		Observed			
		n	24	35	59
		Mean	5.29	5.29	5.29
		SD, SE	2.596, 0.530	2.379, 0.402	2.447, 0.319
		Median	5.43	5.71	5.57
		Q1, Q3	2.57, 7.57	3.29, 6.86	3.00, 7.00
		Min, Max	0.7, 9.4	0.9, 10.0	0.7, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	-0.73	-1.29	-1.06
		SD, SE	2.150, 0.439	1.796, 0.304	1.949, 0.254
		Median	-0.29	-1.00	-0.71
		Q1, Q3	-2.14, 0.64	-2.57, 0.00	-2.57, 0.14
		Min, Max	-5.9, 2.3	-7.3, 1.4	-7.3, 2.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.12 (0.521)	-1.71 (0.467)	
		95% CI	(-2.14, -0.10)	(-2.63, -0.80)	
		LS Mean Difference (SE)		0.59 (0.453)	
		95% CI		(-0.30, 1.48)	
		p-value		0.1911	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Baseline			
		n	23	34	57
		Mean	5.91	6.51	6.27
		SD, SE	2.049, 0.427	1.565, 0.268	1.783, 0.236
		Median	5.86	6.57	6.29
		Q1, Q3	4.29, 7.71	5.29, 7.57	5.14, 7.57
		Min, Max	2.0, 9.3	3.6, 10.0	2.0, 10.0
		Observed			
		n	23	34	57
		Mean	5.29	5.44	5.38
		SD, SE	2.320, 0.484	2.161, 0.371	2.207, 0.292
		Median	5.71	5.43	5.57
		Q1, Q3	3.29, 6.57	3.43, 7.00	3.43, 6.71
		Min, Max	0.1, 9.1	1.1, 9.7	0.1, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	34	57
		Mean	-0.62	-1.07	-0.89
		SD, SE	1.758, 0.367	1.977, 0.339	1.889, 0.250
		Median	-0.57	-1.00	-1.00
		Q1, Q3	-1.86, 0.71	-2.57, 0.14	-2.00, 0.14
		Min, Max	-3.6, 3.0	-6.1, 2.6	-6.1, 3.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.09 (0.544)	-1.52 (0.497)	
		95% CI	(-2.15, -0.02)	(-2.49, -0.54)	
		LS Mean Difference (SE)		0.43 (0.454)	
		95% CI		(-0.46, 1.32)	
		p-value		0.3417	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	3.57	3.57	3.57
		SD, SE	1.584, 0.260	1.723, 0.315	1.635, 0.200
		Median	3.57	3.71	3.71
		Q1, Q3	2.43, 4.57	2.43, 4.86	2.43, 4.71
		Min, Max	0.0, 7.7	0.1, 6.9	0.0, 7.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	3.57	3.57	3.57
		SD, SE	1.584, 0.260	1.723, 0.315	1.635, 0.200
		Median	3.57	3.71	3.71
		Q1, Q3	2.43, 4.57	2.43, 4.86	2.43, 4.71
		Min, Max	0.0, 7.7	0.1, 6.9	0.0, 7.7
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	3.19	3.14	3.17
		SD, SE	1.811, 0.298	1.657, 0.303	1.731, 0.211
		Median	2.86	3.29	3.00
		Q1, Q3	1.86, 4.14	1.57, 3.86	1.86, 4.14
		Min, Max	0.6, 8.1	0.4, 6.4	0.4, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.37	-0.42	-0.40
		SD, SE	1.158, 0.190	1.209, 0.221	1.172, 0.143
		Median	-0.43	-0.29	-0.43
		Q1, Q3	-1.00, 0.57	-1.29, 0.29	-1.29, 0.43
		Min, Max	-3.0, 1.4	-2.7, 2.6	-3.0, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.18 (0.239)	-0.25 (0.256)	
		95% CI	(-0.65, 0.29)	(-0.75, 0.26)	
		LS Mean Difference (SE)		0.07 (0.277)	
		95% CI		(-0.48, 0.61)	
		p-value		0.8092	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	3.57	3.57	3.57
		SD, SE	1.584, 0.260	1.723, 0.315	1.635, 0.200
		Median	3.57	3.71	3.71
		Q1, Q3	2.43, 4.57	2.43, 4.86	2.43, 4.71
		Min, Max	0.0, 7.7	0.1, 6.9	0.0, 7.7
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	2.84	3.11	2.96
		SD, SE	1.684, 0.277	1.977, 0.361	1.812, 0.221
		Median	2.57	2.79	2.57
		Q1, Q3	1.43, 3.86	1.57, 4.29	1.43, 4.00
		Min, Max	0.1, 6.7	0.0, 7.4	0.0, 7.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.73	-0.45	-0.61
		SD, SE	1.707, 0.281	1.759, 0.321	1.723, 0.211
		Median	-0.71	-0.43	-0.71
		Q1, Q3	-1.86, 0.14	-1.57, 0.43	-1.71, 0.43
		Min, Max	-5.3, 3.9	-4.4, 4.1	-5.3, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.53 (0.296)	-0.27 (0.350)	
		95% CI	(-1.11, 0.05)	(-0.96, 0.41)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.26 (0.376)	
		95% CI		(-1.00, 0.48)	
		p-value		0.4900	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	6.28	6.54	6.43
		SD, SE	1.868, 0.347	1.649, 0.268	1.739, 0.212
		Median	6.14	6.57	6.29
		Q1, Q3	4.57, 7.71	5.29, 7.71	5.14, 7.71
		Min, Max	3.6, 10.0	3.4, 10.0	3.4, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	6.28	6.54	6.43
		SD, SE	1.868, 0.347	1.649, 0.268	1.739, 0.212
		Median	6.14	6.57	6.29
		Q1, Q3	4.57, 7.71	5.29, 7.71	5.14, 7.71
		Min, Max	3.6, 10.0	3.4, 10.0	3.4, 10.0
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	5.42	5.21	5.30
		SD, SE	2.599, 0.483	2.484, 0.403	2.517, 0.308
		Median	5.57	5.64	5.57
		Q1, Q3	3.14, 8.00	3.29, 7.00	3.14, 7.43
		Min, Max	0.7, 9.4	0.0, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-0.86	-1.33	-1.13
		SD, SE	2.033, 0.377	1.824, 0.296	1.917, 0.234
		Median	-0.71	-1.00	-0.71
		Q1, Q3	-2.43, 0.57	-2.57, 0.00	-2.57, 0.14
		Min, Max	-5.9, 2.3	-7.3, 1.4	-7.3, 2.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.97 (0.455)	-1.74 (0.350)	
		95% CI	(-1.86, -0.08)	(-2.43, -1.06)	
		LS Mean Difference (SE)		0.77 (0.422)	
		95% CI		(-0.05, 1.60)	
		p-value		0.0672	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	6.19	6.48	6.36
		SD, SE	1.848, 0.349	1.631, 0.268	1.720, 0.213
		Median	6.00	6.43	6.29
		Q1, Q3	4.57, 7.57	5.29, 7.71	5.14, 7.71
		Min, Max	3.6, 10.0	3.4, 10.0	3.4, 10.0
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	5.91	5.38	5.61
		SD, SE	2.035, 0.385	2.145, 0.353	2.099, 0.260
		Median	5.71	5.43	5.57
		Q1, Q3	5.00, 7.21	3.43, 7.00	4.43, 7.14
		Min, Max	1.1, 9.7	1.7, 9.7	1.1, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	-0.29	-1.10	-0.75
		SD, SE	1.703, 0.322	1.823, 0.300	1.805, 0.224
		Median	-0.29	-1.14	-0.86
		Q1, Q3	-1.21, 0.86	-2.14, 0.00	-2.00, 0.29
		Min, Max	-3.6, 3.0	-6.1, 2.6	-6.1, 3.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.46 (0.427)	-1.53 (0.379)	
		95% CI	(-1.29, 0.38)	(-2.27, -0.79)	
		LS Mean Difference (SE)		1.07 (0.384)	
		95% CI		(0.32, 1.83)	
		p-value		0.0053	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	44	47	91
	Baseline	n	44	47	91
		Mean	5.00	5.67	5.35
		SD, SE	2.016, 0.304	2.114, 0.308	2.083, 0.218
		Median	4.64	5.71	5.29
		Q1, Q3	3.86, 6.00	3.86, 7.57	3.86, 6.86
		Min, Max	0.4, 9.3	1.0, 10.0	0.4, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	5.00	5.67	5.35
		SD, SE	2.016, 0.304	2.114, 0.308	2.083, 0.218
		Median	4.64	5.71	5.29
		Q1, Q3	3.86, 6.00	3.86, 7.57	3.86, 6.86
		Min, Max	0.4, 9.3	1.0, 10.0	0.4, 10.0
		Observed			
		n	44	47	91
		Mean	4.15	4.54	4.35
		SD, SE	2.311, 0.348	2.492, 0.364	2.401, 0.252
		Median	3.50	4.29	3.86
		Q1, Q3	2.00, 5.79	2.86, 6.57	2.14, 6.29
		Min, Max	0.6, 8.7	0.0, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	-0.85	-1.12	-0.99
		SD, SE	1.764, 0.266	1.785, 0.260	1.770, 0.186
		Median	-0.71	-0.71	-0.71
		Q1, Q3	-1.86, 0.29	-2.14, 0.00	-2.14, 0.14
		Min, Max	-5.9, 2.3	-7.3, 2.1	-7.3, 2.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.20 (0.485)	-1.39 (0.417)	
		95% CI	(-2.15, -0.25)	(-2.21, -0.58)	
		LS Mean Difference (SE)		0.19 (0.354)	
		95% CI		(-0.50, 0.89)	
		p-value		0.5849	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	4.92	5.60	5.27
		SD, SE	1.963, 0.299	2.087, 0.308	2.046, 0.217
		Median	4.57	5.64	5.14
		Q1, Q3	3.71, 5.86	3.86, 7.29	3.86, 6.43
		Min, Max	0.4, 9.3	1.0, 10.0	0.4, 10.0
		Observed			
		n	43	46	89
		Mean	4.23	4.56	4.40
		SD, SE	2.054, 0.313	2.375, 0.350	2.219, 0.235
		Median	4.86	4.64	4.71
		Q1, Q3	2.14, 5.71	2.43, 6.43	2.43, 5.86
		Min, Max	0.7, 8.0	0.6, 9.7	0.6, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	-0.69	-1.05	-0.87
		SD, SE	1.747, 0.266	1.718, 0.253	1.732, 0.184
		Median	-0.57	-0.93	-0.71
		Q1, Q3	-2.00, 0.57	-2.14, 0.14	-2.14, 0.14
		Min, Max	-5.3, 3.0	-6.1, 2.6	-6.1, 3.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.07 (0.484)	-1.33 (0.463)	
		95% CI	(-2.02, -0.12)	(-2.24, -0.43)	
		LS Mean Difference (SE)		0.26 (0.338)	
		95% CI		(-0.40, 0.92)	
		p-value		0.4413	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No		N_1	22	21	43
	Baseline	n	22	21	43
		Mean	4.27	4.24	4.26
		SD, SE	2.437, 0.520	2.238, 0.488	2.314, 0.353
		Median	3.79	4.00	4.00
		Q1, Q3	2.71, 6.14	3.00, 6.00	2.71, 6.14
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 8.9	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	4.27	4.24	4.26
		SD, SE	2.437, 0.520	2.238, 0.488	2.314, 0.353
		Median	3.79	4.00	4.00
		Q1, Q3	2.71, 6.14	3.00, 6.00	2.71, 6.14
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 8.9	0.0, 10.0
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	4.22	3.74	3.99
		SD, SE	2.744, 0.585	2.052, 0.448	2.414, 0.368
		Median	3.14	3.29	3.29
		Q1, Q3	2.57, 6.71	2.29, 5.29	2.29, 5.43
		Min, Max	0.6, 9.4	0.4, 9.0	0.4, 9.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	-0.05	-0.50	-0.27
		SD, SE	1.079, 0.230	1.166, 0.254	1.132, 0.173
		Median	0.21	-0.57	-0.43
		Q1, Q3	-0.71, 0.57	-1.00, 0.14	-1.00, 0.57
		Min, Max	-2.1, 2.1	-2.7, 2.6	-2.7, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.04 (0.248)	-0.48 (0.265)	
		95% CI	(-0.44, 0.53)	(-1.00, 0.04)	
		LS Mean Difference (SE)		0.52 (0.325)	
		95% CI		(-0.11, 1.16)	
		p-value		0.1082	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	4.27	4.24	4.26
		SD, SE	2.437, 0.520	2.238, 0.488	2.314, 0.353
		Median	3.79	4.00	4.00
		Q1, Q3	2.71, 6.14	3.00, 6.00	2.71, 6.14
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 8.9	0.0, 10.0
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	4.03	3.95	3.99
		SD, SE	2.978, 0.635	2.290, 0.500	2.633, 0.402
		Median	3.00	3.43	3.29
		Q1, Q3	2.14, 6.00	2.57, 5.14	2.14, 6.00
		Min, Max	0.1, 9.7	0.0, 7.9	0.0, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	-0.25	-0.30	-0.27
		SD, SE	1.624, 0.346	1.942, 0.424	1.765, 0.269
		Median	-0.64	-0.86	-0.71
		Q1, Q3	-1.57, 1.00	-1.57, 0.57	-1.57, 0.86
		Min, Max	-2.1, 3.9	-3.6, 4.1	-3.6, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.15 (0.367)	-0.28 (0.365)	
		95% CI	(-0.87, 0.57)	(-0.99, 0.44)	
		LS Mean Difference (SE)		0.12 (0.506)	
		95% CI		(-0.87, 1.11)	
		p-value		0.8078	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	13	17	30
	Baseline	n	13	17	30
		Mean	4.91	5.85	5.44
		SD, SE	1.559, 0.432	2.545, 0.617	2.191, 0.400
		Median	5.14	6.86	5.71
		Q1, Q3	4.00, 5.86	3.86, 8.29	3.86, 7.00
		Min, Max	2.4, 7.7	1.0, 8.7	1.0, 8.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	4.91	5.85	5.44
		SD, SE	1.559, 0.432	2.545, 0.617	2.191, 0.400
		Median	5.14	6.86	5.71
		Q1, Q3	4.00, 5.86	3.86, 8.29	3.86, 7.00
		Min, Max	2.4, 7.7	1.0, 8.7	1.0, 8.7
		Observed			
		n	13	17	30
		Mean	4.26	4.55	4.43
		SD, SE	2.300, 0.638	2.858, 0.693	2.592, 0.473
		Median	3.57	5.00	4.43
		Q1, Q3	2.00, 6.29	1.57, 6.71	1.86, 6.57
		Min, Max	1.7, 8.1	0.7, 8.6	0.7, 8.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	-0.65	-1.29	-1.01
		SD, SE	2.235, 0.620	2.102, 0.510	2.147, 0.392
		Median	-0.43	-0.71	-0.57
		Q1, Q3	-1.43, 1.00	-2.14, 0.00	-2.14, 0.29
		Min, Max	-5.9, 2.3	-7.3, 1.4	-7.3, 2.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.94 (0.451)	-1.64 (0.435)	
		95% CI	(-1.82, -0.05)	(-2.50, -0.79)	
		LS Mean Difference (SE)		0.71 (0.610)	
		95% CI		(-0.49, 1.90)	
		p-value		0.2458	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	4.91	5.67	5.33
		SD, SE	1.559, 0.432	2.515, 0.629	2.139, 0.397
		Median	5.14	6.36	5.57
		Q1, Q3	4.00, 5.86	3.71, 7.79	3.86, 6.86
		Min, Max	2.4, 7.7	1.0, 8.7	1.0, 8.7
		Observed			
		n	13	16	29
		Mean	3.71	5.06	4.46
		SD, SE	1.749, 0.485	2.588, 0.647	2.316, 0.430
		Median	3.14	5.43	4.14
		Q1, Q3	2.57, 5.29	3.00, 7.07	2.71, 6.14
		Min, Max	1.0, 6.6	0.9, 8.7	0.9, 8.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	-1.20	-0.61	-0.87
		SD, SE	1.723, 0.478	2.033, 0.508	1.891, 0.351
		Median	-0.71	-0.43	-0.71
		Q1, Q3	-2.29, -0.14	-1.50, 0.50	-2.00, 0.14
		Min, Max	-5.3, 0.7	-6.1, 2.6	-6.1, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.49 (0.416)	-1.01 (0.415)	
		95% CI	(-2.30, -0.67)	(-1.82, -0.20)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.48 (0.618)	
		95% CI		(-1.69, 0.73)	
		p-value		0.4390	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No		N_1	53	51	104
	Baseline	n	53	51	104
		Mean	4.72	5.02	4.87
		SD, SE	2.311, 0.317	2.111, 0.296	2.210, 0.217
		Median	4.43	5.14	4.57
		Q1, Q3	2.86, 6.14	3.71, 6.43	3.57, 6.29
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	4.72	5.02	4.87
		SD, SE	2.311, 0.317	2.111, 0.296	2.210, 0.217
		Median	4.43	5.14	4.57
		Q1, Q3	2.86, 6.14	3.71, 6.43	3.57, 6.29
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 10.0	0.0, 10.0
		Observed			
		n	53	51	104
		Mean	4.15	4.21	4.18
		SD, SE	2.496, 0.343	2.223, 0.311	2.355, 0.231
		Median	3.29	3.57	3.57
		Q1, Q3	2.14, 5.71	2.86, 5.71	2.64, 5.71
		Min, Max	0.6, 9.4	0.0, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	-0.57	-0.81	-0.69
		SD, SE	1.440, 0.198	1.454, 0.204	1.445, 0.142
		Median	-0.43	-0.57	-0.43
		Q1, Q3	-1.43, 0.57	-1.71, 0.14	-1.57, 0.29
		Min, Max	-4.1, 2.1	-3.9, 2.6	-4.1, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.36 (0.242)	-0.58 (0.234)	
		95% CI	(-0.84, 0.11)	(-1.04, -0.13)	
		LS Mean Difference (SE)		0.22 (0.270)	
		95% CI		(-0.31, 0.75)	
		p-value		0.4165	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Baseline			
		n	52	51	103
		Mean	4.65	5.02	4.83
		SD, SE	2.269, 0.315	2.111, 0.296	2.190, 0.216
		Median	4.36	5.14	4.57
		Q1, Q3	2.86, 5.93	3.71, 6.43	3.57, 6.29
		Min, Max	0.0, 10.0	0.1, 10.0	0.0, 10.0
		Observed			
		n	52	51	103
		Mean	4.27	4.15	4.21
		SD, SE	2.521, 0.350	2.251, 0.315	2.380, 0.235
		Median	4.29	4.00	4.14
		Q1, Q3	2.14, 6.00	2.14, 5.43	2.14, 5.86
		Min, Max	0.1, 9.7	0.0, 9.7	0.0, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	52	51	103
		Mean	-0.37	-0.88	-0.62
		SD, SE	1.679, 0.233	1.752, 0.245	1.726, 0.170
		Median	-0.50	-1.00	-0.71
		Q1, Q3	-1.50, 0.79	-2.14, 0.29	-1.71, 0.29
		Min, Max	-3.9, 3.9	-4.4, 4.1	-4.4, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.20 (0.281)	-0.65 (0.264)	
		95% CI	(-0.75, 0.35)	(-1.17, -0.13)	
		LS Mean Difference (SE)		0.45 (0.313)	
		95% CI		(-0.16, 1.06)	
		p-value		0.1493	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes		N_1	38	32	70
	Baseline	n	38	32	70
		Mean	5.38	5.08	5.24
		SD, SE	2.157, 0.350	2.353, 0.416	2.237, 0.267
		Median	4.86	5.29	5.07
		Q1, Q3	4.00, 6.57	3.43, 6.93	3.71, 6.86
		Min, Max	1.7, 10.0	0.6, 8.9	0.6, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	5.38	5.08	5.24
		SD, SE	2.157, 0.350	2.353, 0.416	2.237, 0.267
		Median	4.86	5.29	5.07
		Q1, Q3	4.00, 6.57	3.43, 6.93	3.71, 6.86
		Min, Max	1.7, 10.0	0.6, 8.9	0.6, 10.0
		Observed			
		n	38	32	70
		Mean	4.53	3.87	4.23
		SD, SE	2.556, 0.415	2.304, 0.407	2.449, 0.293
		Median	3.71	3.36	3.43
		Q1, Q3	2.00, 6.29	1.93, 5.86	2.00, 6.00
		Min, Max	1.1, 9.4	0.0, 9.0	0.0, 9.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	-0.85	-1.21	-1.02
		SD, SE	1.706, 0.277	1.610, 0.285	1.661, 0.198
		Median	-0.71	-1.43	-0.71
		Q1, Q3	-1.57, 0.29	-2.36, 0.07	-2.14, 0.14
		Min, Max	-5.9, 2.3	-4.0, 2.6	-5.9, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.34 (0.374)	-0.81 (0.322)	
		95% CI	(-1.08, 0.39)	(-1.44, -0.18)	
		LS Mean Difference (SE)		0.47 (0.354)	
		95% CI		(-0.23, 1.16)	
		p-value		0.1854	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	37	31	68
		Mean	5.29	4.97	5.14
		SD, SE	2.119, 0.348	2.295, 0.412	2.190, 0.266
		Median	4.86	5.29	4.93
		Q1, Q3	4.00, 6.43	3.43, 6.86	3.71, 6.64
		Min, Max	1.7, 10.0	0.6, 8.9	0.6, 10.0
		Observed			
		n	37	31	68
		Mean	4.76	4.22	4.51
		SD, SE	2.092, 0.344	2.118, 0.380	2.106, 0.255
		Median	4.86	4.00	4.43
		Q1, Q3	3.14, 6.00	2.00, 6.57	2.79, 6.07
		Min, Max	1.4, 9.3	1.0, 7.9	1.0, 9.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	31	68
		Mean	-0.53	-0.75	-0.63
		SD, SE	1.463, 0.241	1.676, 0.301	1.556, 0.189
		Median	-0.71	-1.00	-0.71
		Q1, Q3	-1.43, 0.71	-1.86, 0.29	-1.71, 0.57
		Min, Max	-3.6, 3.0	-3.6, 4.1	-3.6, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.07 (0.380)	-0.38 (0.327)	
		95% CI	(-0.81, 0.68)	(-1.02, 0.26)	
		LS Mean Difference (SE)		0.31 (0.323)	
		95% CI		(-0.32, 0.94)	
		p-value		0.3388	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No		N_1	28	36	64
	Baseline	n	28	36	64
		Mean	3.91	5.36	4.73
		SD, SE	1.929, 0.365	2.153, 0.359	2.166, 0.271
		Median	4.00	5.57	4.43
		Q1, Q3	2.71, 5.21	3.86, 6.86	3.36, 6.21
		Min, Max	0.0, 8.0	0.1, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	3.91	5.36	4.73
		SD, SE	1.929, 0.365	2.153, 0.359	2.166, 0.271
		Median	4.00	5.57	4.43
		Q1, Q3	2.71, 5.21	3.86, 6.86	3.36, 6.21
		Min, Max	0.0, 8.0	0.1, 10.0	0.0, 10.0
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	3.68	4.67	4.24
		SD, SE	2.232, 0.422	2.412, 0.402	2.369, 0.296
		Median	3.07	4.21	3.79
		Q1, Q3	2.07, 5.50	3.00, 6.29	2.64, 6.00
		Min, Max	0.6, 8.0	0.4, 10.0	0.4, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.23	-0.68	-0.48
		SD, SE	1.413, 0.267	1.641, 0.273	1.550, 0.194
		Median	0.14	-0.29	-0.29
		Q1, Q3	-0.93, 0.64	-1.14, 0.07	-1.00, 0.50
		Min, Max	-3.6, 2.0	-7.3, 2.1	-7.3, 2.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.44 (0.287)	-0.75 (0.249)	
		95% CI	(-1.00, 0.13)	(-1.24, -0.26)	
		LS Mean Difference (SE)		0.32 (0.363)	
		95% CI		(-0.40, 1.03)	
		p-value		0.3837	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	3.91	5.36	4.73
		SD, SE	1.929, 0.365	2.153, 0.359	2.166, 0.271
		Median	4.00	5.57	4.43
		Q1, Q3	2.71, 5.21	3.86, 6.86	3.36, 6.21
		Min, Max	0.0, 8.0	0.1, 10.0	0.0, 10.0
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	3.37	4.49	4.00
		SD, SE	2.550, 0.482	2.553, 0.426	2.593, 0.324
		Median	2.64	4.50	3.64
		Q1, Q3	1.14, 5.21	2.57, 6.29	2.00, 5.57
		Min, Max	0.1, 9.7	0.0, 9.7	0.0, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.55	-0.87	-0.73
		SD, SE	2.012, 0.380	1.941, 0.324	1.963, 0.245
		Median	-0.57	-0.86	-0.71
		Q1, Q3	-1.86, 0.43	-1.93, 0.14	-1.86, 0.14
		Min, Max	-5.3, 3.9	-6.1, 3.7	-6.1, 3.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.75 (0.389)	-0.93 (0.280)	
		95% CI	(-1.52, 0.01)	(-1.48, -0.39)	
		LS Mean Difference (SE)		0.18 (0.501)	
		95% CI		(-0.80, 1.16)	
		p-value		0.7155	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High		N_1	29	37	66
	Baseline	n	29	37	66
		Mean	5.92	5.84	5.87
		SD, SE	2.033, 0.377	2.043, 0.336	2.023, 0.249
		Median	5.57	6.00	5.86
		Q1, Q3	4.57, 7.29	3.86, 7.00	4.29, 7.29
		Min, Max	2.4, 10.0	1.0, 10.0	1.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	5.92	5.84	5.87
		SD, SE	2.033, 0.377	2.043, 0.336	2.023, 0.249
		Median	5.57	6.00	5.86
		Q1, Q3	4.57, 7.29	3.86, 7.00	4.29, 7.29
		Min, Max	2.4, 10.0	1.0, 10.0	1.0, 10.0
		Observed			
		n	29	37	66
		Mean	5.46	4.79	5.09
		SD, SE	2.442, 0.453	2.604, 0.428	2.537, 0.312
		Median	5.71	4.86	5.29
		Q1, Q3	3.14, 7.29	3.00, 6.71	3.00, 7.14
		Min, Max	1.7, 9.4	0.0, 10.0	0.0, 10.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	-0.45	-1.05	-0.79
		SD, SE	1.561, 0.290	1.828, 0.301	1.729, 0.213
		Median	-0.71	-0.57	-0.64
		Q1, Q3	-1.00, 0.43	-2.14, 0.14	-1.86, 0.29
		Min, Max	-4.1, 2.3	-7.3, 1.4	-7.3, 2.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.16 (0.355)	-0.81 (0.293)	
		95% CI	(-0.85, 0.54)	(-1.38, -0.23)	
		LS Mean Difference (SE)		0.65 (0.410)	
		95% CI		(-0.15, 1.45)	
		p-value		0.1126	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	5.82	5.76	5.79
		SD, SE	2.004, 0.379	2.013, 0.335	1.993, 0.249
		Median	5.50	6.00	5.86
		Q1, Q3	4.43, 6.93	3.86, 6.93	4.21, 6.93
		Min, Max	2.4, 10.0	1.0, 10.0	1.0, 10.0
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	5.38	5.06	5.20
		SD, SE	2.011, 0.380	2.292, 0.382	2.163, 0.270
		Median	5.64	4.64	5.21
		Q1, Q3	4.00, 6.57	3.29, 7.07	3.43, 6.71
		Min, Max	1.4, 9.3	1.0, 9.7	1.0, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.44	-0.70	-0.59
		SD, SE	1.414, 0.267	1.902, 0.317	1.698, 0.212
		Median	-0.57	-0.71	-0.57
		Q1, Q3	-1.07, 0.21	-1.79, 0.29	-1.43, 0.29
		Min, Max	-3.6, 3.0	-6.1, 4.1	-6.1, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.22 (0.364)	-0.48 (0.311)	
		95% CI	(-0.93, 0.50)	(-1.09, 0.13)	
		LS Mean Difference (SE)		0.26 (0.386)	
		95% CI		(-0.49, 1.02)	
		p-value		0.4973	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low		N_1	36	30	66
	Baseline	n	36	30	66
		Mean	3.73	4.46	4.06
		SD, SE	1.727, 0.288	2.296, 0.419	2.022, 0.249
		Median	3.71	4.36	4.00
		Q1, Q3	2.57, 4.79	3.14, 5.71	2.71, 5.14
		Min, Max	0.0, 7.7	0.1, 8.3	0.0, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	3.73	4.46	4.06
		SD, SE	1.727, 0.288	2.296, 0.419	2.022, 0.249
		Median	3.71	4.36	4.00
		Q1, Q3	2.57, 4.79	3.14, 5.71	2.71, 5.14
		Min, Max	0.0, 7.7	0.1, 8.3	0.0, 8.3
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	3.02	3.65	3.31
		SD, SE	1.775, 0.296	1.966, 0.359	1.876, 0.231
		Median	2.86	3.57	3.07
		Q1, Q3	1.79, 3.86	2.00, 5.00	1.86, 4.29
		Min, Max	0.6, 8.0	0.4, 7.9	0.4, 8.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-0.71	-0.81	-0.76
		SD, SE	1.675, 0.279	1.410, 0.257	1.549, 0.191
		Median	-0.43	-0.57	-0.43
		Q1, Q3	-1.57, 0.57	-1.71, 0.00	-1.57, 0.29
		Min, Max	-5.9, 1.9	-3.6, 2.6	-5.9, 2.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.93 (0.224)	-0.89 (0.259)	
		95% CI	(-1.37, -0.49)	(-1.40, -0.38)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.04 (0.344)	
		95% CI		(-0.71, 0.64)	
		p-value		0.9139	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	3.73	4.46	4.06
		SD, SE	1.727, 0.288	2.296, 0.419	2.022, 0.249
		Median	3.71	4.36	4.00
		Q1, Q3	2.57, 4.79	3.14, 5.71	2.71, 5.14
		Min, Max	0.0, 7.7	0.1, 8.3	0.0, 8.3
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	3.11	3.50	3.29
		SD, SE	2.129, 0.355	2.197, 0.401	2.153, 0.265
		Median	2.50	3.07	2.71
		Q1, Q3	1.36, 4.86	1.71, 5.43	1.57, 5.14
		Min, Max	0.1, 9.7	0.0, 7.9	0.0, 9.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.3.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Interference score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-0.63	-0.95	-0.77
		SD, SE	1.939, 0.323	1.749, 0.319	1.848, 0.227
		Median	-0.64	-1.00	-0.93
		Q1, Q3	-1.93, 0.79	-2.14, 0.14	-2.00, 0.57
		Min, Max	-5.3, 3.9	-4.4, 3.7	-5.3, 3.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.84 (0.276)	-1.03 (0.295)	
		95% CI	(-1.38, -0.30)	(-1.61, -0.45)	
		LS Mean Difference (SE)		0.19 (0.433)	
		95% CI		(-0.66, 1.04)	
		p-value		0.6623	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Interference as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Interference as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_inter_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6		N_1	27	17	44
	Baseline	n	27	17	44
		Mean	3.55	3.45	3.51
		SD, SE	1.007, 0.194	0.926, 0.225	0.967, 0.146
		Median	3.53	3.44	3.47
		Q1, Q3	2.69, 4.34	2.97, 3.88	2.80, 4.30
		Min, Max	1.2, 5.7	1.8, 5.3	1.2, 5.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	3.55	3.45	3.51
		SD, SE	1.007, 0.194	0.926, 0.225	0.967, 0.146
		Median	3.53	3.44	3.47
		Q1, Q3	2.69, 4.34	2.97, 3.88	2.80, 4.30
		Min, Max	1.2, 5.7	1.8, 5.3	1.2, 5.7
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	3.29	3.02	3.19
		SD, SE	1.737, 0.334	1.045, 0.253	1.499, 0.226
		Median	2.97	3.03	3.02
		Q1, Q3	2.09, 4.78	1.91, 3.64	2.08, 4.36
		Min, Max	0.2, 7.3	1.5, 4.7	0.2, 7.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-0.26	-0.42	-0.32
		SD, SE	1.366, 0.263	1.139, 0.276	1.272, 0.192
		Median	-0.25	-0.38	-0.27
		Q1, Q3	-0.69, 0.88	-0.86, 0.38	-0.82, 0.69
		Min, Max	-3.8, 1.6	-2.9, 1.8	-3.8, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.25 (0.319)	-0.48 (0.350)	
		95% CI	(-0.88, 0.37)	(-1.17, 0.21)	
		LS Mean Difference (SE)		0.22 (0.369)	
		95% CI		(-0.50, 0.95)	
		p-value		0.5429	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	3.55	3.45	3.51
		SD, SE	1.007, 0.194	0.926, 0.225	0.967, 0.146
		Median	3.53	3.44	3.47
		Q1, Q3	2.69, 4.34	2.97, 3.88	2.80, 4.30
		Min, Max	1.2, 5.7	1.8, 5.3	1.2, 5.7
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	3.40	2.94	3.22
		SD, SE	1.951, 0.375	1.287, 0.312	1.723, 0.260
		Median	3.50	2.69	3.13
		Q1, Q3	1.69, 4.16	1.94, 4.11	1.83, 4.13
		Min, Max	0.3, 8.2	1.2, 5.3	0.3, 8.2

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-0.15	-0.51	-0.29
		SD, SE	1.936, 0.373	0.804, 0.195	1.593, 0.240
		Median	-0.53	-0.56	-0.55
		Q1, Q3	-1.25, 0.88	-1.00, 0.03	-1.17, 0.19
		Min, Max	-4.6, 4.7	-1.8, 1.1	-4.6, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.15 (0.334)	-0.56 (0.278)	
		95% CI	(-0.80, 0.51)	(-1.11, -0.02)	
		LS Mean Difference (SE)		0.41 (0.401)	
		95% CI		(-0.37, 1.20)	
		p-value		0.3030	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6		N_1	39	51	90
	Baseline	n	39	51	90
		Mean	5.86	5.76	5.81
		SD, SE	1.077, 0.172	1.225, 0.171	1.158, 0.122
		Median	5.56	5.75	5.73
		Q1, Q3	4.88, 6.94	5.03, 6.66	4.91, 6.66
		Min, Max	4.1, 7.9	2.6, 8.3	2.6, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	5.86	5.76	5.81
		SD, SE	1.077, 0.172	1.225, 0.171	1.158, 0.122
		Median	5.56	5.75	5.73
		Q1, Q3	4.88, 6.94	5.03, 6.66	4.91, 6.66
		Min, Max	4.1, 7.9	2.6, 8.3	2.6, 8.3
		Observed			
		n	39	51	90
		Mean	5.25	5.07	5.15
		SD, SE	1.577, 0.252	1.615, 0.226	1.593, 0.168
		Median	5.13	5.31	5.27
		Q1, Q3	4.09, 6.28	4.03, 6.16	4.09, 6.22
		Min, Max	1.8, 8.1	1.5, 8.1	1.5, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	-0.61	-0.69	-0.66
		SD, SE	1.236, 0.198	1.248, 0.175	1.237, 0.130
		Median	-0.50	-0.28	-0.34
		Q1, Q3	-1.55, 0.44	-1.44, 0.09	-1.44, 0.15
		Min, Max	-3.3, 1.5	-5.5, 1.2	-5.5, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.40 (0.216)	-0.50 (0.186)	
		95% CI	(-0.83, 0.02)	(-0.86, -0.13)	
		LS Mean Difference (SE)		0.09 (0.259)	
		95% CI		(-0.42, 0.60)	
		p-value		0.7256	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	38	50	88
		Mean	5.82	5.76	5.79
		SD, SE	1.062, 0.172	1.237, 0.175	1.159, 0.124
		Median	5.56	5.75	5.67
		Q1, Q3	4.88, 6.66	5.03, 6.66	4.89, 6.66
		Min, Max	4.1, 7.9	2.6, 8.3	2.6, 8.3
		Observed			
		n	38	50	88
		Mean	5.54	4.96	5.21
		SD, SE	1.796, 0.291	1.772, 0.251	1.795, 0.191
		Median	5.61	4.86	5.33
		Q1, Q3	4.05, 6.88	3.81, 6.09	3.81, 6.59
		Min, Max	2.2, 9.0	1.4, 8.1	1.4, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	38	50	88
		Mean	-0.28	-0.80	-0.58
		SD, SE	1.528, 0.248	1.463, 0.207	1.505, 0.160
		Median	-0.02	-0.50	-0.22
		Q1, Q3	-1.06, 0.72	-1.81, 0.22	-1.58, 0.27
		Min, Max	-3.1, 4.3	-5.0, 1.6	-5.0, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.12 (0.242)	-0.59 (0.206)	
		95% CI	(-0.60, 0.35)	(-1.00, -0.19)	
		LS Mean Difference (SE)		0.47 (0.314)	
		95% CI		(-0.14, 1.09)	
		p-value		0.1326	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6		N_1	49	48	97
	Baseline	n	49	48	97
		Mean	4.23	4.45	4.34
		SD, SE	1.119, 0.160	1.133, 0.164	1.125, 0.114
		Median	4.47	4.39	4.44
		Q1, Q3	3.44, 5.13	3.66, 5.42	3.53, 5.28
		Min, Max	1.2, 6.2	1.8, 6.0	1.2, 6.2

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	4.23	4.45	4.34
		SD, SE	1.119, 0.160	1.133, 0.164	1.125, 0.114
		Median	4.47	4.39	4.44
		Q1, Q3	3.44, 5.13	3.66, 5.42	3.53, 5.28
		Min, Max	1.2, 6.2	1.8, 6.0	1.2, 6.2
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	3.77	3.87	3.82
		SD, SE	1.609, 0.230	1.402, 0.202	1.503, 0.153
		Median	3.69	4.00	3.97
		Q1, Q3	2.66, 5.00	2.89, 5.02	2.66, 5.00
		Min, Max	0.2, 6.9	1.5, 6.2	0.2, 6.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-0.46	-0.57	-0.52
		SD, SE	1.294, 0.185	1.149, 0.166	1.220, 0.124
		Median	-0.31	-0.44	-0.38
		Q1, Q3	-1.41, 0.66	-0.97, 0.17	-1.28, 0.25
		Min, Max	-3.8, 1.6	-4.4, 1.8	-4.4, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.40 (0.199)	-0.50 (0.202)	
		95% CI	(-0.79, -0.01)	(-0.89, -0.10)	
		LS Mean Difference (SE)		0.10 (0.237)	
		95% CI		(-0.37, 0.56)	
		p-value		0.6793	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	4.23	4.45	4.34
		SD, SE	1.119, 0.160	1.133, 0.164	1.125, 0.114
		Median	4.47	4.39	4.44
		Q1, Q3	3.44, 5.13	3.66, 5.42	3.53, 5.28
		Min, Max	1.2, 6.2	1.8, 6.0	1.2, 6.2
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	3.97	3.76	3.87
		SD, SE	1.843, 0.263	1.506, 0.217	1.679, 0.170
		Median	3.69	3.96	3.81
		Q1, Q3	2.81, 5.34	2.50, 4.98	2.59, 5.25
		Min, Max	0.3, 8.4	1.2, 6.7	0.3, 8.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-0.26	-0.68	-0.47
		SD, SE	1.760, 0.251	1.208, 0.174	1.519, 0.154
		Median	-0.53	-0.48	-0.53
		Q1, Q3	-1.25, 0.69	-1.43, 0.13	-1.28, 0.19
		Min, Max	-4.6, 4.7	-4.6, 1.6	-4.6, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.21 (0.215)	-0.61 (0.201)	
		95% CI	(-0.63, 0.22)	(-1.00, -0.21)	
		LS Mean Difference (SE)		0.40 (0.288)	
		95% CI		(-0.16, 0.96)	
		p-value		0.1636	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6		N_1	17	20	37
	Baseline	n	17	20	37
		Mean	6.89	6.95	6.92
		SD, SE	0.615, 0.149	0.658, 0.147	0.630, 0.104
		Median	7.04	6.84	6.94
		Q1, Q3	6.47, 7.38	6.50, 7.44	6.47, 7.38
		Min, Max	5.7, 7.9	5.8, 8.3	5.7, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	6.89	6.95	6.92
		SD, SE	0.615, 0.149	0.658, 0.147	0.630, 0.104
		Median	7.04	6.84	6.94
		Q1, Q3	6.47, 7.38	6.50, 7.44	6.47, 7.38
		Min, Max	5.7, 7.9	5.8, 8.3	5.7, 8.3
		Observed			
		n	17	20	37
		Mean	6.40	6.20	6.29
		SD, SE	1.189, 0.288	1.311, 0.293	1.244, 0.204
		Median	6.75	6.38	6.50
		Q1, Q3	5.53, 7.31	5.80, 6.95	5.75, 7.19
		Min, Max	4.1, 8.1	2.4, 8.1	2.4, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	-0.49	-0.75	-0.63
		SD, SE	1.328, 0.322	1.395, 0.312	1.352, 0.222
		Median	-0.31	-0.27	-0.28
		Q1, Q3	-1.55, 0.22	-1.44, 0.00	-1.44, 0.09
		Min, Max	-2.8, 1.6	-5.5, 0.7	-5.5, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.26 (0.388)	0.14 (0.486)	
		95% CI	(-0.50, 1.02)	(-0.81, 1.09)	
		LS Mean Difference (SE)		0.12 (0.422)	
		95% CI		(-0.71, 0.95)	
		p-value		0.7754	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	16	19	35
		Mean	6.86	7.01	6.95
		SD, SE	0.622, 0.156	0.610, 0.140	0.611, 0.103
		Median	6.99	6.84	6.94
		Q1, Q3	6.47, 7.34	6.63, 7.50	6.47, 7.47
		Min, Max	5.7, 7.9	6.1, 8.3	5.7, 8.3
		Observed			
		n	16	19	35
		Mean	6.74	6.17	6.43
		SD, SE	1.521, 0.380	1.606, 0.368	1.571, 0.266
		Median	7.13	6.75	6.84
		Q1, Q3	6.02, 7.67	4.66, 7.66	5.25, 7.66
		Min, Max	3.3, 9.0	2.9, 8.1	2.9, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	16	19	35
		Mean	-0.12	-0.84	-0.51
		SD, SE	1.530, 0.383	1.623, 0.372	1.600, 0.270
		Median	0.08	-0.69	0.00
		Q1, Q3	-1.02, 0.89	-1.81, 0.38	-1.72, 0.59
		Min, Max	-3.1, 2.5	-5.0, 1.4	-5.0, 2.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.51 (0.420)	0.09 (0.446)	
		95% CI	(-0.32, 1.33)	(-0.78, 0.97)	
		LS Mean Difference (SE)		0.42 (0.504)	
		95% CI		(-0.57, 1.40)	
		p-value		0.4101	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU		N_1	58	58	116
	Baseline	n	58	58	116
		Mean	5.08	5.37	5.22
		SD, SE	1.535, 0.202	1.443, 0.189	1.490, 0.138
		Median	5.00	5.50	5.30
		Q1, Q3	4.09, 6.38	4.30, 6.38	4.25, 6.38
		Min, Max	1.2, 7.9	2.6, 8.3	1.2, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	5.08	5.37	5.22
		SD, SE	1.535, 0.202	1.443, 0.189	1.490, 0.138
		Median	5.00	5.50	5.30
		Q1, Q3	4.09, 6.38	4.30, 6.38	4.25, 6.38
		Min, Max	1.2, 7.9	2.6, 8.3	1.2, 8.3
		Observed			
		n	58	58	116
		Mean	4.59	4.65	4.62
		SD, SE	1.886, 0.248	1.763, 0.232	1.818, 0.169
		Median	4.77	4.59	4.75
		Q1, Q3	3.16, 6.03	3.19, 6.00	3.17, 6.02
		Min, Max	0.2, 8.1	1.5, 8.1	0.2, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Change from Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	-0.49	-0.71	-0.60
		SD, SE	1.313, 0.172	1.242, 0.163	1.278, 0.119
		Median	-0.34	-0.44	-0.38
		Q1, Q3	-1.41, 0.66	-1.25, 0.09	-1.41, 0.21
		Min, Max	-3.8, 1.6	-5.5, 1.2	-5.5, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.52 (0.189)	-0.70 (0.180)	
		95% CI	(-0.89, -0.15)	(-1.06, -0.35)	
		LS Mean Difference (SE)		0.18 (0.229)	
		95% CI		(-0.27, 0.63)	
		p-value		0.4217	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Baseline			
		n	57	57	114
		Mean	5.04	5.36	5.20
		SD, SE	1.517, 0.201	1.455, 0.193	1.488, 0.139
		Median	4.88	5.41	5.27
		Q1, Q3	4.09, 6.19	4.30, 6.38	4.25, 6.38
		Min, Max	1.2, 7.9	2.6, 8.3	1.2, 8.3
		Observed			
		n	57	57	114
		Mean	4.85	4.55	4.70
		SD, SE	2.075, 0.275	1.854, 0.246	1.964, 0.184
		Median	4.71	4.44	4.50
		Q1, Q3	3.44, 6.50	3.09, 5.94	3.28, 6.16
		Min, Max	0.3, 9.0	1.2, 8.1	0.3, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Change from Baseline			
		n	57	57	114
		Mean	-0.19	-0.80	-0.50
		SD, SE	1.766, 0.234	1.382, 0.183	1.608, 0.151
		Median	-0.13	-0.56	-0.50
		Q1, Q3	-1.09, 0.72	-1.59, 0.19	-1.47, 0.38
		Min, Max	-4.6, 4.7	-5.0, 1.6	-5.0, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.25 (0.236)	-0.78 (0.191)	
		95% CI	(-0.71, 0.21)	(-1.16, -0.41)	
		LS Mean Difference (SE)		0.53 (0.282)	
		95% CI		(-0.02, 1.09)	
		p-value		0.0581	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia		N_1	8	10	18
	Baseline	n	8	10	18
		Mean	3.73	4.12	3.95
		SD, SE	1.096, 0.387	1.676, 0.530	1.422, 0.335
		Median	3.58	3.96	3.96
		Q1, Q3	2.78, 4.81	2.97, 5.44	2.91, 4.88
		Min, Max	2.3, 5.1	1.8, 6.8	1.8, 6.8

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	3.73	4.12	3.95
		SD, SE	1.096, 0.387	1.676, 0.530	1.422, 0.335
		Median	3.58	3.96	3.96
		Q1, Q3	2.78, 4.81	2.97, 5.44	2.91, 4.88
		Min, Max	2.3, 5.1	1.8, 6.8	1.8, 6.8
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	3.42	4.00	3.74
		SD, SE	1.757, 0.621	1.510, 0.477	1.602, 0.378
		Median	2.67	4.00	3.95
		Q1, Q3	2.20, 5.30	2.31, 4.94	2.31, 5.03
		Min, Max	1.3, 5.8	1.9, 6.5	1.3, 6.5

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	-0.30	-0.12	-0.20
		SD, SE	1.200, 0.424	0.977, 0.309	1.052, 0.248
		Median	-0.30	-0.05	-0.16
		Q1, Q3	-1.09, 0.41	-0.25, 0.16	-0.53, 0.16
		Min, Max	-2.1, 1.6	-1.8, 1.8	-2.1, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.18 (0.283)	-0.00 (0.331)	
		95% CI	(-0.74, 0.37)	(-0.65, 0.65)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.18 (0.449)	
		95% CI		(-1.06, 0.70)	
		p-value		0.6821	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	3.73	4.12	3.95
		SD, SE	1.096, 0.387	1.676, 0.530	1.422, 0.335
		Median	3.58	3.96	3.96
		Q1, Q3	2.78, 4.81	2.97, 5.44	2.91, 4.88
		Min, Max	2.3, 5.1	1.8, 6.8	1.8, 6.8
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	3.24	3.84	3.57
		SD, SE	2.113, 0.747	1.980, 0.626	2.001, 0.472
		Median	2.86	4.00	3.81
		Q1, Q3	1.22, 5.16	1.97, 4.66	1.88, 5.00
		Min, Max	1.2, 6.3	1.6, 8.0	1.2, 8.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	-0.48	-0.29	-0.37
		SD, SE	1.126, 0.398	0.892, 0.282	0.976, 0.230
		Median	-0.45	-0.02	-0.11
		Q1, Q3	-1.44, 0.22	-1.00, 0.19	-1.16, 0.19
		Min, Max	-1.9, 1.4	-1.7, 1.2	-1.9, 1.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.36 (0.302)	-0.17 (0.245)	
		95% CI	(-0.96, 0.23)	(-0.65, 0.31)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.20 (0.398)	
		95% CI		(-0.98, 0.58)	
		p-value		0.6191	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male		N_1	23	24	47
	Baseline	n	23	24	47
		Mean	4.41	4.44	4.42
		SD, SE	1.297, 0.270	1.516, 0.310	1.398, 0.204
		Median	4.56	4.23	4.41
		Q1, Q3	3.75, 5.25	3.33, 5.52	3.44, 5.44
		Min, Max	1.2, 7.0	2.0, 7.5	1.2, 7.5

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	4.41	4.44	4.42
		SD, SE	1.297, 0.270	1.516, 0.310	1.398, 0.204
		Median	4.56	4.23	4.41
		Q1, Q3	3.75, 5.25	3.33, 5.52	3.44, 5.44
		Min, Max	1.2, 7.0	2.0, 7.5	1.2, 7.5
		Observed			
		n	23	24	47
		Mean	3.99	3.86	3.93
		SD, SE	1.853, 0.386	1.652, 0.337	1.735, 0.253
		Median	3.96	3.77	3.91
		Q1, Q3	2.34, 5.66	2.05, 5.50	2.19, 5.56
		Min, Max	1.0, 7.2	1.7, 6.7	1.0, 7.2

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Change from Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	-0.42	-0.58	-0.50
		SD, SE	1.266, 0.264	0.930, 0.190	1.098, 0.160
		Median	-0.50	-0.64	-0.53
		Q1, Q3	-1.41, 0.91	-1.23, 0.00	-1.41, 0.15
		Min, Max	-2.7, 1.6	-2.6, 1.2	-2.7, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.37 (0.256)	-0.50 (0.190)	
		95% CI	(-0.87, 0.13)	(-0.88, -0.13)	
		LS Mean Difference (SE)		0.13 (0.301)	
		95% CI		(-0.46, 0.72)	
		p-value		0.6554	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	4.41	4.38	4.40
		SD, SE	1.297, 0.270	1.524, 0.318	1.399, 0.206
		Median	4.56	4.16	4.38
		Q1, Q3	3.75, 5.25	3.28, 5.44	3.44, 5.28
		Min, Max	1.2, 7.0	2.0, 7.5	1.2, 7.5
		Observed			
		n	23	23	46
		Mean	4.38	3.55	3.97
		SD, SE	2.187, 0.456	1.732, 0.361	1.995, 0.294
		Median	4.44	3.34	3.67
		Q1, Q3	2.81, 5.91	2.00, 4.66	2.47, 5.59
		Min, Max	0.3, 8.4	1.2, 7.3	0.3, 8.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	-0.03	-0.83	-0.43
		SD, SE	2.008, 0.419	1.049, 0.219	1.635, 0.241
		Median	-0.13	-0.63	-0.59
		Q1, Q3	-1.09, 0.75	-1.56, -0.16	-1.47, 0.09
		Min, Max	-4.6, 4.7	-2.9, 1.6	-4.6, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.02 (0.343)	-0.74 (0.206)	
		95% CI	(-0.65, 0.70)	(-1.14, -0.34)	
		LS Mean Difference (SE)		0.76 (0.442)	
		95% CI		(-0.10, 1.63)	
		p-value		0.0837	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female		N_1	43	44	87
	Baseline	n	43	44	87
		Mean	5.19	5.59	5.39
		SD, SE	1.614, 0.246	1.395, 0.210	1.512, 0.162
		Median	5.31	5.73	5.47
		Q1, Q3	3.59, 6.56	4.58, 6.63	4.25, 6.63
		Min, Max	2.3, 7.9	1.8, 8.3	1.8, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	5.19	5.59	5.39
		SD, SE	1.614, 0.246	1.395, 0.210	1.512, 0.162
		Median	5.31	5.73	5.47
		Q1, Q3	3.59, 6.56	4.58, 6.63	4.25, 6.63
		Min, Max	2.3, 7.9	1.8, 8.3	1.8, 8.3
		Observed			
		n	43	44	87
		Mean	4.70	4.93	4.82
		SD, SE	1.895, 0.289	1.676, 0.253	1.781, 0.191
		Median	4.80	5.02	4.82
		Q1, Q3	3.16, 6.25	4.00, 6.16	3.44, 6.16
		Min, Max	0.2, 8.1	1.5, 8.1	0.2, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Change from Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	-0.49	-0.65	-0.57
		SD, SE	1.321, 0.201	1.360, 0.205	1.336, 0.143
		Median	-0.31	-0.25	-0.25
		Q1, Q3	-1.55, 0.66	-1.03, 0.16	-1.38, 0.22
		Min, Max	-3.8, 1.6	-5.5, 1.8	-5.5, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.37 (0.263)	-0.43 (0.309)	
		95% CI	(-0.89, 0.14)	(-1.04, 0.17)	
		LS Mean Difference (SE)		0.06 (0.287)	
		95% CI		(-0.50, 0.63)	
		p-value		0.8247	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	5.14	5.59	5.37
		SD, SE	1.597, 0.246	1.395, 0.210	1.505, 0.162
		Median	5.22	5.73	5.45
		Q1, Q3	3.59, 6.47	4.58, 6.63	4.25, 6.56
		Min, Max	2.3, 7.9	1.8, 8.3	1.8, 8.3
		Observed			
		n	42	44	86
		Mean	4.80	4.91	4.86
		SD, SE	2.111, 0.326	1.793, 0.270	1.944, 0.210
		Median	4.65	4.81	4.70
		Q1, Q3	3.28, 6.50	3.80, 6.16	3.53, 6.47
		Min, Max	1.2, 9.0	1.4, 8.1	1.2, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	-0.34	-0.67	-0.51
		SD, SE	1.513, 0.234	1.461, 0.220	1.488, 0.160
		Median	-0.19	-0.35	-0.27
		Q1, Q3	-1.25, 0.72	-1.70, 0.25	-1.38, 0.38
		Min, Max	-3.1, 4.1	-5.0, 1.4	-5.0, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.26 (0.289)	-0.45 (0.297)	
		95% CI	(-0.82, 0.31)	(-1.04, 0.13)	
		LS Mean Difference (SE)		0.20 (0.308)	
		95% CI		(-0.41, 0.80)	
		p-value		0.5216	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White		N_1	53	55	108
	Baseline	n	53	55	108
		Mean	4.97	5.43	5.20
		SD, SE	1.539, 0.211	1.424, 0.192	1.493, 0.144
		Median	4.81	5.59	5.25
		Q1, Q3	4.00, 6.19	4.35, 6.63	4.25, 6.38
		Min, Max	1.2, 7.9	2.6, 8.3	1.2, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	4.97	5.43	5.20
		SD, SE	1.539, 0.211	1.424, 0.192	1.493, 0.144
		Median	4.81	5.59	5.25
		Q1, Q3	4.00, 6.19	4.35, 6.63	4.25, 6.38
		Min, Max	1.2, 7.9	2.6, 8.3	1.2, 8.3
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	4.51	4.73	4.62
		SD, SE	1.895, 0.260	1.725, 0.233	1.805, 0.174
		Median	4.75	4.59	4.75
		Q1, Q3	3.09, 5.84	3.44, 6.03	3.17, 6.02
		Min, Max	0.2, 8.1	1.5, 8.1	0.2, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	-0.46	-0.70	-0.58
		SD, SE	1.285, 0.176	1.255, 0.169	1.269, 0.122
		Median	-0.31	-0.38	-0.36
		Q1, Q3	-1.41, 0.66	-1.25, 0.13	-1.39, 0.23
		Min, Max	-3.8, 1.5	-5.5, 1.2	-5.5, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.55 (0.192)	-0.73 (0.179)	
		95% CI	(-0.92, -0.17)	(-1.08, -0.38)	
		LS Mean Difference (SE)		0.18 (0.235)	
		95% CI		(-0.28, 0.64)	
		p-value		0.4407	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	4.97	5.43	5.20
		SD, SE	1.539, 0.211	1.424, 0.192	1.493, 0.144
		Median	4.81	5.59	5.25
		Q1, Q3	4.00, 6.19	4.35, 6.63	4.25, 6.38
		Min, Max	1.2, 7.9	2.6, 8.3	1.2, 8.3
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	4.75	4.64	4.70
		SD, SE	2.033, 0.279	1.828, 0.246	1.923, 0.185
		Median	4.59	4.44	4.50
		Q1, Q3	3.44, 6.47	3.28, 5.94	3.31, 6.13
		Min, Max	0.3, 9.0	1.2, 8.1	0.3, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	-0.21	-0.79	-0.51
		SD, SE	1.752, 0.241	1.398, 0.189	1.601, 0.154
		Median	-0.25	-0.56	-0.50
		Q1, Q3	-1.09, 0.72	-1.59, 0.22	-1.42, 0.33
		Min, Max	-4.6, 4.7	-5.0, 1.6	-5.0, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.30 (0.236)	-0.82 (0.194)	
		95% CI	(-0.76, 0.16)	(-1.20, -0.44)	
		LS Mean Difference (SE)		0.51 (0.287)	
		95% CI		(-0.05, 1.08)	
		p-value		0.0728	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White		N_1	13	13	26
	Baseline	n	13	13	26
		Mean	4.72	4.14	4.43
		SD, SE	1.628, 0.451	1.586, 0.440	1.602, 0.314
		Median	4.88	3.97	4.20
		Q1, Q3	3.19, 5.69	2.97, 5.44	2.97, 5.69
		Min, Max	2.3, 7.4	1.8, 6.8	1.8, 7.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	4.72	4.14	4.43
		SD, SE	1.628, 0.451	1.586, 0.440	1.602, 0.314
		Median	4.88	3.97	4.20
		Q1, Q3	3.19, 5.69	2.97, 5.44	2.97, 5.69
		Min, Max	2.3, 7.4	1.8, 6.8	1.8, 7.4
		Observed			
		n	13	13	26
		Mean	4.21	3.82	4.01
		SD, SE	1.965, 0.545	1.628, 0.451	1.779, 0.349
		Median	4.72	3.97	4.00
		Q1, Q3	2.66, 5.56	2.19, 4.94	2.31, 5.53
		Min, Max	1.3, 7.3	1.8, 6.5	1.3, 7.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	-0.51	-0.33	-0.42
		SD, SE	1.377, 0.382	1.042, 0.289	1.200, 0.235
		Median	-0.31	-0.09	-0.23
		Q1, Q3	-1.66, 0.15	-0.78, 0.09	-1.44, 0.15
		Min, Max	-2.6, 1.6	-2.3, 1.8	-2.6, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.46 (0.242)	-0.01 (0.314)	
		95% CI	(-0.93, 0.01)	(-0.63, 0.60)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.45 (0.381)	
		95% CI		(-1.19, 0.30)	
		p-value		0.2425	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	4.50	4.01	4.25
		SD, SE	1.482, 0.428	1.578, 0.456	1.518, 0.310
		Median	4.81	3.96	4.06
		Q1, Q3	3.05, 5.56	2.80, 4.84	2.94, 5.44
		Min, Max	2.3, 7.0	1.8, 6.8	1.8, 7.0
		Observed			
		n	12	12	24
		Mean	4.20	3.56	3.88
		SD, SE	2.567, 0.741	1.908, 0.551	2.235, 0.456
		Median	4.42	3.13	3.81
		Q1, Q3	1.56, 6.08	1.98, 4.44	1.95, 5.45
		Min, Max	1.2, 8.2	1.6, 8.0	1.2, 8.2

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Change from Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	-0.30	-0.45	-0.38
		SD, SE	1.489, 0.430	0.938, 0.271	1.220, 0.249
		Median	-0.13	-0.27	-0.13
		Q1, Q3	-1.44, 0.50	-1.24, 0.17	-1.32, 0.22
		Min, Max	-2.8, 2.5	-1.9, 1.2	-2.8, 2.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.36 (0.367)	-0.14 (0.273)	
		95% CI	(-1.08, 0.36)	(-0.67, 0.40)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.22 (0.426)	
		95% CI		(-1.05, 0.61)	
		p-value		0.6062	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years		N_1	36	31	67
	Baseline	n	36	31	67
		Mean	5.11	5.42	5.25
		SD, SE	1.550, 0.258	1.551, 0.279	1.547, 0.189
		Median	5.06	5.75	5.44
		Q1, Q3	4.19, 6.42	3.96, 6.63	3.97, 6.47
		Min, Max	2.3, 7.6	2.0, 7.9	2.0, 7.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	5.11	5.42	5.25
		SD, SE	1.550, 0.258	1.551, 0.279	1.547, 0.189
		Median	5.06	5.75	5.44
		Q1, Q3	4.19, 6.42	3.96, 6.63	3.97, 6.47
		Min, Max	2.3, 7.6	2.0, 7.9	2.0, 7.9
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	4.65	4.92	4.78
		SD, SE	1.712, 0.285	1.835, 0.330	1.761, 0.215
		Median	4.77	5.53	4.94
		Q1, Q3	3.34, 5.81	3.03, 6.22	3.19, 6.09
		Min, Max	1.3, 7.7	1.8, 7.7	1.3, 7.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	-0.45	-0.51	-0.48
		SD, SE	1.170, 0.195	0.898, 0.161	1.046, 0.128
		Median	-0.41	-0.34	-0.34
		Q1, Q3	-1.48, 0.48	-1.44, 0.09	-1.44, 0.20
		Min, Max	-2.8, 1.6	-2.3, 0.9	-2.8, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.11 (0.224)	-0.16 (0.199)	
		95% CI	(-0.55, 0.33)	(-0.55, 0.23)	
		LS Mean Difference (SE)		0.05 (0.229)	
		95% CI		(-0.39, 0.50)	
		p-value		0.8122	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	5.11	5.42	5.25
		SD, SE	1.550, 0.258	1.551, 0.279	1.547, 0.189
		Median	5.06	5.75	5.44
		Q1, Q3	4.19, 6.42	3.96, 6.63	3.97, 6.47
		Min, Max	2.3, 7.6	2.0, 7.9	2.0, 7.9
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	4.56	4.60	4.58
		SD, SE	1.972, 0.329	1.980, 0.356	1.961, 0.240
		Median	4.30	4.66	4.56
		Q1, Q3	3.23, 6.02	2.59, 5.94	3.09, 5.94
		Min, Max	1.2, 8.6	1.6, 8.1	1.2, 8.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	-0.55	-0.82	-0.68
		SD, SE	1.225, 0.204	1.080, 0.194	1.160, 0.142
		Median	-0.72	-0.94	-0.78
		Q1, Q3	-1.20, 0.17	-1.72, 0.16	-1.56, 0.16
		Min, Max	-3.1, 2.5	-3.2, 1.4	-3.2, 2.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.20 (0.261)	-0.48 (0.227)	
		95% CI	(-0.71, 0.31)	(-0.92, -0.03)	
		LS Mean Difference (SE)		0.27 (0.268)	
		95% CI		(-0.25, 0.80)	
		p-value		0.3075	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years		N_1	30	37	67
	Baseline	n	30	37	67
		Mean	4.69	4.98	4.85
		SD, SE	1.539, 0.281	1.506, 0.248	1.516, 0.185
		Median	4.69	5.03	4.78
		Q1, Q3	3.53, 5.47	4.06, 5.75	3.88, 5.75
		Min, Max	1.2, 7.9	1.8, 8.3	1.2, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	4.69	4.98	4.85
		SD, SE	1.539, 0.281	1.506, 0.248	1.516, 0.185
		Median	4.69	5.03	4.78
		Q1, Q3	3.53, 5.47	4.06, 5.75	3.88, 5.75
		Min, Max	1.2, 7.9	1.8, 8.3	1.2, 8.3
		Observed			
		n	30	37	67
		Mean	4.21	4.25	4.23
		SD, SE	2.102, 0.384	1.607, 0.264	1.830, 0.224
		Median	4.42	4.25	4.25
		Q1, Q3	2.66, 5.66	3.44, 5.22	2.78, 5.38
		Min, Max	0.2, 8.1	1.5, 8.1	0.2, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	-0.48	-0.73	-0.62
		SD, SE	1.447, 0.264	1.439, 0.237	1.437, 0.176
		Median	-0.28	-0.25	-0.25
		Q1, Q3	-1.41, 0.81	-1.02, 0.13	-1.25, 0.22
		Min, Max	-3.8, 1.5	-5.5, 1.8	-5.5, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.32 (0.325)	-0.62 (0.283)	
		95% CI	(-0.96, 0.31)	(-1.18, -0.07)	
		LS Mean Difference (SE)		0.30 (0.345)	
		95% CI		(-0.38, 0.97)	
		p-value		0.3883	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	4.60	4.96	4.80
		SD, SE	1.479, 0.275	1.521, 0.254	1.502, 0.186
		Median	4.59	4.89	4.75
		Q1, Q3	3.53, 5.38	4.02, 5.80	3.88, 5.59
		Min, Max	1.2, 7.9	1.8, 8.3	1.2, 8.3
		Observed			
		n	29	36	65
		Mean	4.77	4.32	4.52
		SD, SE	2.343, 0.435	1.798, 0.300	2.054, 0.255
		Median	5.13	4.22	4.25
		Q1, Q3	3.06, 6.75	2.86, 5.41	2.94, 6.09
		Min, Max	0.3, 9.0	1.2, 8.0	0.3, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	0.17	-0.64	-0.28
		SD, SE	2.098, 0.390	1.520, 0.253	1.831, 0.227
		Median	0.16	-0.22	-0.06
		Q1, Q3	-1.09, 1.03	-1.30, 0.23	-1.22, 0.72
		Min, Max	-4.6, 4.7	-5.0, 1.6	-5.0, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.27 (0.395)	-0.53 (0.290)	
		95% CI	(-0.51, 1.04)	(-1.09, 0.04)	
		LS Mean Difference (SE)		0.79 (0.432)	
		95% CI		(-0.05, 1.64)	
		p-value		0.0659	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5		N_1	41	39	80
	Baseline	n	41	39	80
		Mean	4.68	4.73	4.71
		SD, SE	1.652, 0.258	1.553, 0.249	1.595, 0.178
		Median	4.72	4.41	4.64
		Q1, Q3	3.38, 5.69	3.53, 5.72	3.48, 5.70
		Min, Max	1.2, 7.9	1.8, 8.3	1.2, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	4.68	4.73	4.71
		SD, SE	1.652, 0.258	1.553, 0.249	1.595, 0.178
		Median	4.72	4.41	4.64
		Q1, Q3	3.38, 5.69	3.53, 5.72	3.48, 5.70
		Min, Max	1.2, 7.9	1.8, 8.3	1.2, 8.3
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	4.17	4.23	4.20
		SD, SE	1.940, 0.303	1.706, 0.273	1.818, 0.203
		Median	4.09	4.34	4.19
		Q1, Q3	2.75, 5.53	3.00, 5.53	2.86, 5.53
		Min, Max	0.2, 8.1	1.5, 8.1	0.2, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	-0.52	-0.50	-0.51
		SD, SE	1.365, 0.213	1.025, 0.164	1.204, 0.135
		Median	-0.31	-0.25	-0.30
		Q1, Q3	-1.47, 0.25	-1.25, 0.16	-1.42, 0.17
		Min, Max	-3.8, 1.6	-2.9, 1.8	-3.8, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.43 (0.209)	-0.37 (0.215)	
		95% CI	(-0.84, -0.02)	(-0.79, 0.05)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.05 (0.253)	
		95% CI		(-0.55, 0.44)	
		p-value		0.8308	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	4.68	4.73	4.71
		SD, SE	1.652, 0.258	1.553, 0.249	1.595, 0.178
		Median	4.72	4.41	4.64
		Q1, Q3	3.38, 5.69	3.53, 5.72	3.48, 5.70
		Min, Max	1.2, 7.9	1.8, 8.3	1.2, 8.3
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	4.42	4.12	4.27
		SD, SE	2.062, 0.322	1.806, 0.289	1.935, 0.216
		Median	4.05	4.22	4.14
		Q1, Q3	3.06, 5.88	2.47, 5.56	2.64, 5.73
		Min, Max	1.2, 9.0	1.2, 7.7	1.2, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	-0.26	-0.61	-0.43
		SD, SE	1.697, 0.265	1.072, 0.172	1.429, 0.160
		Median	-0.47	-0.53	-0.50
		Q1, Q3	-1.16, 0.25	-1.51, 0.19	-1.38, 0.20
		Min, Max	-3.1, 4.7	-2.9, 1.6	-3.1, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.17 (0.232)	-0.48 (0.190)	
		95% CI	(-0.63, 0.29)	(-0.85, -0.11)	
		LS Mean Difference (SE)		0.31 (0.298)	
		95% CI		(-0.27, 0.90)	
		p-value		0.2931	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5		N_1	25	29	54
	Baseline	n	25	29	54
		Mean	5.31	5.79	5.56
		SD, SE	1.296, 0.259	1.296, 0.241	1.306, 0.178
		Median	4.88	5.94	5.63
		Q1, Q3	4.47, 6.47	5.13, 6.66	4.59, 6.63
		Min, Max	3.2, 7.6	2.6, 7.9	2.6, 7.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	5.31	5.79	5.56
		SD, SE	1.296, 0.259	1.296, 0.241	1.306, 0.178
		Median	4.88	5.94	5.63
		Q1, Q3	4.47, 6.47	5.13, 6.66	4.59, 6.63
		Min, Max	3.2, 7.6	2.6, 7.9	2.6, 7.9
		Observed			
		n	25	29	54
		Mean	4.92	4.99	4.96
		SD, SE	1.762, 0.352	1.703, 0.316	1.715, 0.233
		Median	5.00	5.13	5.06
		Q1, Q3	3.16, 6.09	3.94, 6.16	3.72, 6.16
		Min, Max	2.1, 7.7	1.5, 7.7	1.5, 7.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	-0.39	-0.79	-0.61
		SD, SE	1.187, 0.237	1.442, 0.268	1.334, 0.181
		Median	-0.31	-0.34	-0.33
		Q1, Q3	-0.81, 0.66	-1.02, 0.00	-1.02, 0.44
		Min, Max	-2.7, 1.1	-5.5, 0.7	-5.5, 1.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.46 (0.288)	-0.98 (0.342)	
		95% CI	(-1.03, 0.10)	(-1.65, -0.31)	
		LS Mean Difference (SE)		0.52 (0.328)	
		95% CI		(-0.13, 1.16)	
		p-value		0.1160	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	5.22	5.79	5.53
		SD, SE	1.249, 0.255	1.320, 0.249	1.306, 0.181
		Median	4.88	5.95	5.59
		Q1, Q3	4.45, 6.47	5.02, 6.70	4.55, 6.59
		Min, Max	3.2, 7.6	2.6, 7.9	2.6, 7.9
		Observed			
		n	24	28	52
		Mean	5.04	4.90	4.97
		SD, SE	2.232, 0.456	1.907, 0.360	2.043, 0.283
		Median	5.19	4.35	4.67
		Q1, Q3	3.48, 6.81	3.55, 6.48	3.48, 6.75
		Min, Max	0.3, 8.6	1.4, 8.1	0.3, 8.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	-0.18	-0.88	-0.56
		SD, SE	1.729, 0.353	1.628, 0.308	1.696, 0.235
		Median	0.06	-0.51	-0.35
		Q1, Q3	-1.17, 0.72	-1.83, 0.22	-1.75, 0.53
		Min, Max	-4.6, 4.3	-5.0, 1.4	-5.0, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.33 (0.335)	-1.04 (0.370)	
		95% CI	(-0.99, 0.33)	(-1.77, -0.32)	
		LS Mean Difference (SE)		0.71 (0.425)	
		95% CI		(-0.12, 1.55)	
		p-value		0.0928	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	4.33	4.43	4.38
		SD, SE	1.373, 0.226	1.501, 0.274	1.421, 0.174
		Median	4.50	4.39	4.47
		Q1, Q3	3.19, 5.25	3.28, 5.31	3.19, 5.31
		Min, Max	1.2, 7.1	1.8, 7.5	1.2, 7.5

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	4.33	4.43	4.38
		SD, SE	1.373, 0.226	1.501, 0.274	1.421, 0.174
		Median	4.50	4.39	4.47
		Q1, Q3	3.19, 5.25	3.28, 5.31	3.19, 5.31
		Min, Max	1.2, 7.1	1.8, 7.5	1.2, 7.5
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	3.89	3.74	3.82
		SD, SE	1.643, 0.270	1.448, 0.264	1.549, 0.189
		Median	4.00	3.81	3.96
		Q1, Q3	2.38, 5.03	2.31, 4.59	2.38, 4.97
		Min, Max	1.0, 7.1	1.5, 6.7	1.0, 7.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.44	-0.69	-0.55
		SD, SE	1.274, 0.209	1.073, 0.196	1.186, 0.145
		Median	-0.31	-0.69	-0.50
		Q1, Q3	-1.41, 0.66	-1.66, 0.06	-1.55, 0.44
		Min, Max	-3.3, 1.6	-2.9, 1.8	-3.3, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.44 (0.195)	-0.68 (0.236)	
		95% CI	(-0.82, -0.05)	(-1.14, -0.21)	
		LS Mean Difference (SE)		0.24 (0.269)	
		95% CI		(-0.28, 0.77)	
		p-value		0.3684	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	4.33	4.43	4.38
		SD, SE	1.373, 0.226	1.501, 0.274	1.421, 0.174
		Median	4.50	4.39	4.47
		Q1, Q3	3.19, 5.25	3.28, 5.31	3.19, 5.31
		Min, Max	1.2, 7.1	1.8, 7.5	1.2, 7.5
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	3.89	3.61	3.76
		SD, SE	1.924, 0.316	1.524, 0.278	1.749, 0.214
		Median	3.69	3.45	3.66
		Q1, Q3	2.28, 5.31	2.47, 4.56	2.31, 5.13
		Min, Max	0.3, 8.4	1.2, 7.3	0.3, 8.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.44	-0.82	-0.61
		SD, SE	1.810, 0.298	1.014, 0.185	1.508, 0.184
		Median	-0.66	-0.59	-0.63
		Q1, Q3	-1.28, 0.25	-1.56, -0.09	-1.51, 0.09
		Min, Max	-4.6, 4.7	-3.2, 1.0	-4.6, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.43 (0.238)	-0.81 (0.210)	
		95% CI	(-0.90, 0.03)	(-1.22, -0.40)	
		LS Mean Difference (SE)		0.37 (0.326)	
		95% CI		(-0.27, 1.01)	
		p-value		0.2522	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	5.67	5.78	5.73
		SD, SE	1.447, 0.269	1.289, 0.209	1.350, 0.165
		Median	5.63	5.88	5.75
		Q1, Q3	4.59, 7.04	5.03, 6.66	4.59, 6.84
		Min, Max	3.1, 7.9	3.4, 8.3	3.1, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	5.67	5.78	5.73
		SD, SE	1.447, 0.269	1.289, 0.209	1.350, 0.165
		Median	5.63	5.88	5.75
		Q1, Q3	4.59, 7.04	5.03, 6.66	4.59, 6.84
		Min, Max	3.1, 7.9	3.4, 8.3	3.1, 8.3
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	5.17	5.20	5.19
		SD, SE	1.984, 0.368	1.683, 0.273	1.805, 0.221
		Median	5.63	5.41	5.47
		Q1, Q3	3.69, 6.75	4.25, 6.25	4.09, 6.50
		Min, Max	0.2, 8.1	1.5, 8.1	0.2, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-0.50	-0.58	-0.54
		SD, SE	1.339, 0.249	1.335, 0.217	1.327, 0.162
		Median	-0.31	-0.22	-0.22
		Q1, Q3	-0.97, 0.22	-0.81, 0.16	-0.84, 0.19
		Min, Max	-3.8, 1.6	-5.5, 1.2	-5.5, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.41 (0.408)	-0.60 (0.369)	
		95% CI	(-1.20, 0.39)	(-1.32, 0.12)	
		LS Mean Difference (SE)		0.19 (0.317)	
		95% CI		(-0.43, 0.81)	
		p-value		0.5400	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	5.61	5.78	5.70
		SD, SE	1.435, 0.271	1.307, 0.215	1.355, 0.168
		Median	5.59	5.91	5.75
		Q1, Q3	4.52, 6.99	5.03, 6.66	4.59, 6.75
		Min, Max	3.1, 7.9	3.4, 8.3	3.1, 8.3
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	5.66	5.13	5.35
		SD, SE	1.996, 0.377	1.875, 0.308	1.931, 0.239
		Median	6.08	5.25	5.53
		Q1, Q3	3.75, 7.17	4.22, 6.69	4.03, 6.88
		Min, Max	1.6, 9.0	1.4, 8.1	1.4, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	0.05	-0.65	-0.35
		SD, SE	1.519, 0.287	1.546, 0.254	1.562, 0.194
		Median	0.03	-0.43	-0.03
		Q1, Q3	-1.08, 0.89	-1.59, 0.38	-1.25, 0.66
		Min, Max	-2.9, 4.1	-5.0, 1.6	-5.0, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.08 (0.418)	-0.66 (0.375)	
		95% CI	(-0.74, 0.90)	(-1.40, 0.07)	
		LS Mean Difference (SE)		0.74 (0.364)	
		95% CI		(0.03, 1.45)	
		p-value		0.0416	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50		N_1	42	32	74
	Baseline	n	42	32	74
		Mean	4.41	4.44	4.42
		SD, SE	1.409, 0.217	1.551, 0.274	1.461, 0.170
		Median	4.48	4.30	4.39
		Q1, Q3	3.38, 5.56	3.33, 5.52	3.38, 5.56
		Min, Max	1.2, 7.2	1.8, 7.9	1.2, 7.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	4.41	4.44	4.42
		SD, SE	1.409, 0.217	1.551, 0.274	1.461, 0.170
		Median	4.48	4.30	4.39
		Q1, Q3	3.38, 5.56	3.33, 5.52	3.38, 5.56
		Min, Max	1.2, 7.2	1.8, 7.9	1.2, 7.9
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	4.04	3.84	3.95
		SD, SE	1.765, 0.272	1.613, 0.285	1.692, 0.197
		Median	4.14	3.97	4.06
		Q1, Q3	2.38, 5.13	2.25, 4.84	2.38, 5.13
		Min, Max	1.0, 7.3	1.5, 7.6	1.0, 7.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	-0.37	-0.60	-0.47
		SD, SE	1.284, 0.198	1.051, 0.186	1.187, 0.138
		Median	-0.30	-0.48	-0.34
		Q1, Q3	-1.41, 0.81	-1.23, 0.13	-1.41, 0.38
		Min, Max	-3.3, 1.6	-2.9, 1.8	-3.3, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.30 (0.197)	-0.57 (0.219)	
		95% CI	(-0.69, 0.08)	(-1.00, -0.15)	
		LS Mean Difference (SE)		0.27 (0.261)	
		95% CI		(-0.24, 0.78)	
		p-value		0.2990	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	4.41	4.44	4.42
		SD, SE	1.409, 0.217	1.551, 0.274	1.461, 0.170
		Median	4.48	4.30	4.39
		Q1, Q3	3.38, 5.56	3.33, 5.52	3.38, 5.56
		Min, Max	1.2, 7.2	1.8, 7.9	1.2, 7.9
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	4.22	3.65	3.97
		SD, SE	2.096, 0.323	1.691, 0.299	1.939, 0.225
		Median	3.83	3.36	3.73
		Q1, Q3	2.81, 5.88	2.39, 4.98	2.47, 5.38
		Min, Max	0.3, 8.4	1.2, 8.1	0.3, 8.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	-0.19	-0.79	-0.45
		SD, SE	1.778, 0.274	1.119, 0.198	1.547, 0.180
		Median	-0.19	-0.55	-0.45
		Q1, Q3	-1.09, 0.69	-1.58, -0.02	-1.47, 0.19
		Min, Max	-4.6, 4.7	-3.2, 1.1	-4.6, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.13 (0.247)	-0.76 (0.202)	
		95% CI	(-0.61, 0.36)	(-1.16, -0.36)	
		LS Mean Difference (SE)		0.63 (0.322)	
		95% CI		(0.00, 1.27)	
		p-value		0.0490	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50		N_1	24	35	59
	Baseline	n	24	35	59
		Mean	5.81	5.90	5.86
		SD, SE	1.390, 0.284	1.153, 0.195	1.244, 0.162
		Median	5.53	5.94	5.84
		Q1, Q3	4.80, 7.05	5.13, 6.75	4.91, 6.84
		Min, Max	3.1, 7.9	3.4, 8.3	3.1, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	5.81	5.90	5.86
		SD, SE	1.390, 0.284	1.153, 0.195	1.244, 0.162
		Median	5.53	5.94	5.84
		Q1, Q3	4.80, 7.05	5.13, 6.75	4.91, 6.84
		Min, Max	3.1, 7.9	3.4, 8.3	3.1, 8.3
		Observed			
		n	24	35	59
		Mean	5.17	5.25	5.22
		SD, SE	1.941, 0.396	1.581, 0.267	1.720, 0.224
		Median	5.52	5.34	5.38
		Q1, Q3	3.67, 6.52	4.22, 6.50	3.97, 6.50
		Min, Max	0.2, 8.1	1.5, 8.1	0.2, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	-0.63	-0.64	-0.64
		SD, SE	1.319, 0.269	1.385, 0.234	1.347, 0.175
		Median	-0.36	-0.25	-0.25
		Q1, Q3	-1.59, 0.19	-1.25, 0.13	-1.41, 0.15
		Min, Max	-3.8, 1.1	-5.5, 1.2	-5.5, 1.2
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.75 (0.423)	-0.83 (0.464)	
		95% CI	(-1.57, 0.08)	(-1.74, 0.08)	
		LS Mean Difference (SE)		0.09 (0.361)	
		95% CI		(-0.62, 0.79)	
		p-value		0.8121	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Baseline			
		n	23	34	57
		Mean	5.74	5.90	5.84
		SD, SE	1.380, 0.288	1.170, 0.201	1.250, 0.166
		Median	5.44	5.95	5.84
		Q1, Q3	4.72, 7.04	5.13, 6.75	4.91, 6.84
		Min, Max	3.1, 7.9	3.4, 8.3	3.1, 8.3
		Observed			
		n	23	34	57
		Mean	5.45	5.25	5.33
		SD, SE	1.998, 0.417	1.724, 0.296	1.825, 0.242
		Median	5.59	5.25	5.31
		Q1, Q3	3.50, 7.13	4.22, 6.75	4.22, 6.75
		Min, Max	1.6, 9.0	1.4, 8.0	1.4, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	34	57
		Mean	-0.29	-0.65	-0.51
		SD, SE	1.572, 0.328	1.528, 0.262	1.542, 0.204
		Median	0.00	-0.45	-0.43
		Q1, Q3	-1.28, 0.72	-1.59, 0.38	-1.38, 0.38
		Min, Max	-2.9, 4.1	-5.0, 1.6	-5.0, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.48 (0.446)	-0.83 (0.470)	
		95% CI	(-1.35, 0.39)	(-1.75, 0.10)	
		LS Mean Difference (SE)		0.35 (0.413)	
		95% CI		(-0.46, 1.16)	
		p-value		0.4011	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	4.33	4.41	4.37
		SD, SE	1.373, 0.226	1.514, 0.276	1.427, 0.174
		Median	4.50	4.31	4.41
		Q1, Q3	3.19, 5.25	3.28, 5.59	3.19, 5.44
		Min, Max	1.2, 7.1	1.8, 7.5	1.2, 7.5

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	4.33	4.41	4.37
		SD, SE	1.373, 0.226	1.514, 0.276	1.427, 0.174
		Median	4.50	4.31	4.41
		Q1, Q3	3.19, 5.25	3.28, 5.59	3.19, 5.44
		Min, Max	1.2, 7.1	1.8, 7.5	1.2, 7.5
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	3.89	3.80	3.85
		SD, SE	1.643, 0.270	1.524, 0.278	1.580, 0.193
		Median	4.00	3.77	3.96
		Q1, Q3	2.38, 5.03	2.31, 4.72	2.38, 5.00
		Min, Max	1.0, 7.1	1.5, 6.7	1.0, 7.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.44	-0.62	-0.52
		SD, SE	1.274, 0.209	1.038, 0.190	1.169, 0.143
		Median	-0.31	-0.56	-0.38
		Q1, Q3	-1.41, 0.66	-1.44, 0.06	-1.44, 0.44
		Min, Max	-3.3, 1.6	-2.9, 1.8	-3.3, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.43 (0.195)	-0.61 (0.232)	
		95% CI	(-0.81, -0.05)	(-1.07, -0.16)	
		LS Mean Difference (SE)		0.18 (0.268)	
		95% CI		(-0.34, 0.71)	
		p-value		0.4986	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	4.33	4.41	4.37
		SD, SE	1.373, 0.226	1.514, 0.276	1.427, 0.174
		Median	4.50	4.31	4.41
		Q1, Q3	3.19, 5.25	3.28, 5.59	3.19, 5.44
		Min, Max	1.2, 7.1	1.8, 7.5	1.2, 7.5
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	3.89	3.65	3.78
		SD, SE	1.924, 0.316	1.598, 0.292	1.777, 0.217
		Median	3.69	3.36	3.66
		Q1, Q3	2.28, 5.31	2.47, 4.69	2.31, 5.16
		Min, Max	0.3, 8.4	1.2, 7.3	0.3, 8.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.44	-0.77	-0.59
		SD, SE	1.810, 0.298	0.981, 0.179	1.495, 0.183
		Median	-0.66	-0.56	-0.56
		Q1, Q3	-1.28, 0.25	-1.51, -0.09	-1.49, 0.09
		Min, Max	-4.6, 4.7	-3.2, 0.9	-4.6, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.43 (0.236)	-0.76 (0.208)	
		95% CI	(-0.89, 0.03)	(-1.17, -0.35)	
		LS Mean Difference (SE)		0.33 (0.327)	
		95% CI		(-0.31, 0.97)	
		p-value		0.3097	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	5.67	5.79	5.74
		SD, SE	1.447, 0.269	1.261, 0.205	1.336, 0.163
		Median	5.63	5.89	5.75
		Q1, Q3	4.59, 7.04	5.03, 6.66	4.75, 6.84
		Min, Max	3.1, 7.9	3.4, 8.3	3.1, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	5.67	5.79	5.74
		SD, SE	1.447, 0.269	1.261, 0.205	1.336, 0.163
		Median	5.63	5.89	5.75
		Q1, Q3	4.59, 7.04	5.03, 6.66	4.75, 6.84
		Min, Max	3.1, 7.9	3.4, 8.3	3.1, 8.3
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	5.17	5.16	5.16
		SD, SE	1.984, 0.368	1.668, 0.271	1.797, 0.220
		Median	5.63	5.33	5.38
		Q1, Q3	3.69, 6.75	4.22, 6.25	3.97, 6.50
		Min, Max	0.2, 8.1	1.5, 8.1	0.2, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-0.50	-0.63	-0.58
		SD, SE	1.339, 0.249	1.358, 0.220	1.341, 0.164
		Median	-0.31	-0.23	-0.25
		Q1, Q3	-0.97, 0.22	-0.84, 0.13	-0.97, 0.16
		Min, Max	-3.8, 1.6	-5.5, 1.2	-5.5, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.34 (0.399)	-0.60 (0.382)	
		95% CI	(-1.13, 0.44)	(-1.35, 0.15)	
		LS Mean Difference (SE)		0.26 (0.325)	
		95% CI		(-0.38, 0.89)	
		p-value		0.4263	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	5.61	5.79	5.71
		SD, SE	1.435, 0.271	1.278, 0.210	1.341, 0.166
		Median	5.59	5.94	5.72
		Q1, Q3	4.52, 6.99	5.03, 6.66	4.75, 6.75
		Min, Max	3.1, 7.9	3.4, 8.3	3.1, 8.3
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	5.66	5.10	5.34
		SD, SE	1.996, 0.377	1.849, 0.304	1.919, 0.238
		Median	6.08	5.25	5.53
		Q1, Q3	3.75, 7.17	4.03, 6.22	3.94, 6.88
		Min, Max	1.6, 9.0	1.4, 8.1	1.4, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	0.05	-0.69	-0.37
		SD, SE	1.519, 0.287	1.567, 0.258	1.579, 0.196
		Median	0.03	-0.43	-0.03
		Q1, Q3	-1.08, 0.89	-1.72, 0.38	-1.38, 0.66
		Min, Max	-2.9, 4.1	-5.0, 1.6	-5.0, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.14 (0.411)	-0.65 (0.390)	
		95% CI	(-0.66, 0.95)	(-1.41, 0.12)	
		LS Mean Difference (SE)		0.79 (0.370)	
		95% CI		(0.06, 1.52)	
		p-value		0.0328	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	44	47	91
	Baseline	n	44	47	91
		Mean	5.14	5.40	5.27
		SD, SE	1.454, 0.219	1.334, 0.195	1.392, 0.146
		Median	5.00	5.59	5.31
		Q1, Q3	4.30, 6.42	4.38, 6.09	4.35, 6.38
		Min, Max	2.3, 7.6	2.6, 8.3	2.3, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	5.14	5.40	5.27
		SD, SE	1.454, 0.219	1.334, 0.195	1.392, 0.146
		Median	5.00	5.59	5.31
		Q1, Q3	4.30, 6.42	4.38, 6.09	4.35, 6.38
		Min, Max	2.3, 7.6	2.6, 8.3	2.3, 8.3
		Observed			
		n	44	47	91
		Mean	4.51	4.70	4.61
		SD, SE	1.879, 0.283	1.703, 0.248	1.783, 0.187
		Median	4.75	4.94	4.75
		Q1, Q3	3.03, 5.75	3.44, 6.00	3.13, 6.00
		Min, Max	0.2, 7.7	1.5, 8.1	0.2, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	-0.63	-0.70	-0.67
		SD, SE	1.374, 0.207	1.266, 0.185	1.313, 0.138
		Median	-0.39	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-1.57, 0.55	-0.91, 0.06	-1.44, 0.16
		Min, Max	-3.8, 1.5	-5.5, 1.2	-5.5, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.75 (0.326)	-0.84 (0.290)	
		95% CI	(-1.38, -0.11)	(-1.41, -0.27)	
		LS Mean Difference (SE)		0.09 (0.276)	
		95% CI		(-0.45, 0.63)	
		p-value		0.7348	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	5.09	5.39	5.25
		SD, SE	1.429, 0.218	1.348, 0.199	1.388, 0.147
		Median	4.88	5.50	5.28
		Q1, Q3	4.25, 6.38	4.38, 6.09	4.35, 6.09
		Min, Max	2.3, 7.6	2.6, 8.3	2.3, 8.3
		Observed			
		n	43	46	89
		Mean	4.74	4.57	4.66
		SD, SE	2.006, 0.306	1.814, 0.267	1.900, 0.201
		Median	4.59	4.44	4.44
		Q1, Q3	3.44, 6.50	3.09, 5.94	3.28, 6.16
		Min, Max	0.3, 8.6	1.2, 8.1	0.3, 8.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	-0.34	-0.82	-0.59
		SD, SE	1.596, 0.243	1.422, 0.210	1.519, 0.161
		Median	-0.13	-0.55	-0.47
		Q1, Q3	-1.25, 0.72	-1.59, 0.22	-1.38, 0.28
		Min, Max	-4.6, 4.1	-5.0, 1.6	-5.0, 4.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.49 (0.351)	-0.94 (0.296)	
		95% CI	(-1.18, 0.20)	(-1.52, -0.36)	
		LS Mean Difference (SE)		0.45 (0.309)	
		95% CI		(-0.15, 1.06)	
		p-value		0.1444	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No		N_1	22	21	43
	Baseline	n	22	21	43
		Mean	4.48	4.69	4.58
		SD, SE	1.667, 0.355	1.842, 0.402	1.737, 0.265
		Median	4.48	4.16	4.25
		Q1, Q3	3.19, 5.56	3.44, 6.75	3.28, 6.19
		Min, Max	1.2, 7.9	1.8, 7.5	1.2, 7.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	4.48	4.69	4.58
		SD, SE	1.667, 0.355	1.842, 0.402	1.737, 0.265
		Median	4.48	4.16	4.25
		Q1, Q3	3.19, 5.56	3.44, 6.75	3.28, 6.19
		Min, Max	1.2, 7.9	1.8, 7.5	1.2, 7.9
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	4.34	4.24	4.29
		SD, SE	1.972, 0.421	1.801, 0.393	1.869, 0.285
		Median	4.76	4.22	4.25
		Q1, Q3	2.66, 5.78	2.31, 5.84	2.38, 5.84
		Min, Max	1.0, 8.1	1.8, 7.0	1.0, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	-0.14	-0.45	-0.29
		SD, SE	1.067, 0.227	1.114, 0.243	1.089, 0.166
		Median	-0.27	-0.22	-0.25
		Q1, Q3	-0.72, 0.91	-1.44, 0.16	-0.97, 0.53
		Min, Max	-2.1, 1.6	-2.6, 1.8	-2.6, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.05 (0.214)	-0.40 (0.254)	
		95% CI	(-0.47, 0.37)	(-0.90, 0.10)	
		LS Mean Difference (SE)		0.35 (0.301)	
		95% CI		(-0.24, 0.94)	
		p-value		0.2442	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	4.48	4.69	4.58
		SD, SE	1.667, 0.355	1.842, 0.402	1.737, 0.265
		Median	4.48	4.16	4.25
		Q1, Q3	3.19, 5.56	3.44, 6.75	3.28, 6.19
		Min, Max	1.2, 7.9	1.8, 7.5	1.2, 7.9
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	4.47	4.17	4.32
		SD, SE	2.393, 0.510	2.020, 0.441	2.198, 0.335
		Median	4.61	4.11	4.22
		Q1, Q3	2.59, 5.91	2.31, 5.56	2.31, 5.63
		Min, Max	1.2, 9.0	1.6, 8.0	1.2, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	-0.01	-0.52	-0.26
		SD, SE	1.897, 0.404	1.098, 0.240	1.562, 0.238
		Median	-0.30	-0.44	-0.44
		Q1, Q3	-1.16, 0.69	-1.56, 0.16	-1.49, 0.25
		Min, Max	-2.8, 4.7	-2.4, 1.4	-2.8, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.08 (0.326)	-0.47 (0.240)	
		95% CI	(-0.56, 0.72)	(-0.94, 0.00)	
		LS Mean Difference (SE)		0.55 (0.430)	
		95% CI		(-0.29, 1.39)	
		p-value		0.2016	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	13	17	30
	Baseline	n	13	17	30
		Mean	4.81	5.79	5.36
		SD, SE	1.541, 0.427	1.521, 0.369	1.582, 0.289
		Median	5.13	5.59	5.28
		Q1, Q3	3.59, 5.79	4.91, 7.00	4.44, 6.47
		Min, Max	2.3, 7.1	3.4, 8.3	2.3, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	4.81	5.79	5.36
		SD, SE	1.541, 0.427	1.521, 0.369	1.582, 0.289
		Median	5.13	5.59	5.28
		Q1, Q3	3.59, 5.79	4.91, 7.00	4.44, 6.47
		Min, Max	2.3, 7.1	3.4, 8.3	2.3, 8.3
		Observed			
		n	13	17	30
		Mean	4.59	4.93	4.78
		SD, SE	2.205, 0.611	1.894, 0.459	2.005, 0.366
		Median	4.00	4.59	4.36
		Q1, Q3	2.66, 6.94	3.13, 6.03	3.00, 6.94
		Min, Max	1.8, 7.6	2.4, 8.1	1.8, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	-0.22	-0.86	-0.58
		SD, SE	1.496, 0.415	1.408, 0.342	1.458, 0.266
		Median	0.09	-0.38	-0.33
		Q1, Q3	-0.63, 0.84	-0.78, -0.16	-0.78, 0.19
		Min, Max	-3.3, 1.5	-5.5, 0.7	-5.5, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.37 (0.387)	-1.05 (0.362)	
		95% CI	(-1.13, 0.39)	(-1.76, -0.34)	
		LS Mean Difference (SE)		0.68 (0.484)	
		95% CI		(-0.26, 1.63)	
		p-value		0.1575	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	4.81	5.79	5.35
		SD, SE	1.541, 0.427	1.571, 0.393	1.608, 0.299
		Median	5.13	5.45	5.25
		Q1, Q3	3.59, 5.79	4.83, 7.28	4.44, 6.47
		Min, Max	2.3, 7.1	3.4, 8.3	2.3, 8.3
		Observed			
		n	13	16	29
		Mean	4.78	4.93	4.86
		SD, SE	1.997, 0.554	2.101, 0.525	2.020, 0.375
		Median	4.16	4.50	4.44
		Q1, Q3	3.19, 6.75	3.02, 6.92	3.09, 6.75
		Min, Max	2.0, 7.4	1.8, 8.1	1.8, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	-0.03	-0.86	-0.49
		SD, SE	1.199, 0.333	1.457, 0.364	1.390, 0.258
		Median	0.09	-0.63	-0.25
		Q1, Q3	-0.53, 1.00	-1.41, 0.20	-1.09, 0.38
		Min, Max	-2.8, 1.6	-5.0, 1.0	-5.0, 1.6
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.18 (0.312)	-1.00 (0.363)	
		95% CI	(-0.79, 0.43)	(-1.71, -0.29)	
		LS Mean Difference (SE)		0.82 (0.441)	
		95% CI		(-0.05, 1.68)	
		p-value		0.0636	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No		N_1	53	51	104
	Baseline	n	53	51	104
		Mean	4.94	4.98	4.96
		SD, SE	1.562, 0.215	1.495, 0.209	1.522, 0.149
		Median	4.81	5.25	4.88
		Q1, Q3	3.97, 6.00	3.88, 6.09	3.92, 6.05
		Min, Max	1.2, 7.9	1.8, 7.5	1.2, 7.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	4.94	4.98	4.96
		SD, SE	1.562, 0.215	1.495, 0.209	1.522, 0.149
		Median	4.81	5.25	4.88
		Q1, Q3	3.97, 6.00	3.88, 6.09	3.92, 6.05
		Min, Max	1.2, 7.9	1.8, 7.5	1.2, 7.9
		Observed			
		n	53	51	104
		Mean	4.42	4.43	4.42
		SD, SE	1.836, 0.252	1.678, 0.235	1.752, 0.172
		Median	4.78	4.50	4.72
		Q1, Q3	3.09, 5.66	3.19, 5.94	3.13, 5.77
		Min, Max	0.2, 8.1	1.5, 7.0	0.2, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	-0.53	-0.55	-0.54
		SD, SE	1.246, 0.171	1.154, 0.162	1.196, 0.117
		Median	-0.38	-0.22	-0.30
		Q1, Q3	-1.41, 0.25	-1.25, 0.16	-1.41, 0.21
		Min, Max	-3.8, 1.6	-4.4, 1.8	-4.4, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.38 (0.200)	-0.40 (0.199)	
		95% CI	(-0.78, 0.01)	(-0.79, -0.01)	
		LS Mean Difference (SE)		0.01 (0.218)	
		95% CI		(-0.41, 0.44)	
		p-value		0.9561	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Baseline			
		n	52	51	103
		Mean	4.90	4.98	4.94
		SD, SE	1.540, 0.213	1.495, 0.209	1.511, 0.149
		Median	4.80	5.25	4.88
		Q1, Q3	3.86, 5.84	3.88, 6.09	3.88, 6.00
		Min, Max	1.2, 7.9	1.8, 7.5	1.2, 7.9
		Observed			
		n	52	51	103
		Mean	4.62	4.30	4.46
		SD, SE	2.180, 0.302	1.794, 0.251	1.995, 0.197
		Median	4.65	4.25	4.43
		Q1, Q3	3.17, 6.22	2.59, 5.56	2.94, 5.88
		Min, Max	0.3, 9.0	1.2, 8.0	0.3, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	52	51	103
		Mean	-0.28	-0.68	-0.48
		SD, SE	1.805, 0.250	1.297, 0.182	1.580, 0.156
		Median	-0.55	-0.44	-0.47
		Q1, Q3	-1.33, 0.70	-1.59, 0.19	-1.49, 0.25
		Min, Max	-4.6, 4.7	-4.6, 1.6	-4.6, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.16 (0.240)	-0.53 (0.204)	
		95% CI	(-0.63, 0.31)	(-0.93, -0.13)	
		LS Mean Difference (SE)		0.37 (0.291)	
		95% CI		(-0.20, 0.94)	
		p-value		0.2030	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes		N_1	38	32	70
	Baseline	n	38	32	70
		Mean	5.20	5.01	5.11
		SD, SE	1.408, 0.228	1.438, 0.254	1.414, 0.169
		Median	5.00	5.19	5.13
		Q1, Q3	4.41, 6.47	3.92, 5.96	4.16, 6.38
		Min, Max	2.6, 7.6	1.8, 7.6	1.8, 7.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	5.20	5.01	5.11
		SD, SE	1.408, 0.228	1.438, 0.254	1.414, 0.169
		Median	5.00	5.19	5.13
		Q1, Q3	4.41, 6.47	3.92, 5.96	4.16, 6.38
		Min, Max	2.6, 7.6	1.8, 7.6	1.8, 7.6
		Observed			
		n	38	32	70
		Mean	4.76	4.19	4.50
		SD, SE	1.622, 0.263	1.765, 0.312	1.700, 0.203
		Median	4.81	3.97	4.59
		Q1, Q3	3.44, 5.78	2.89, 5.56	3.19, 5.75
		Min, Max	1.3, 7.7	1.5, 7.4	1.3, 7.7

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	-0.43	-0.82	-0.61
		SD, SE	1.249, 0.203	1.155, 0.204	1.214, 0.145
		Median	-0.44	-0.44	-0.44
		Q1, Q3	-1.47, 0.75	-1.52, 0.00	-1.47, 0.16
		Min, Max	-2.8, 1.4	-4.4, 0.9	-4.4, 1.4
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.12 (0.290)	-0.54 (0.244)	
		95% CI	(-0.69, 0.45)	(-1.02, -0.06)	
		LS Mean Difference (SE)		0.42 (0.280)	
		95% CI		(-0.13, 0.97)	
		p-value		0.1303	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	37	31	68
		Mean	5.14	4.99	5.07
		SD, SE	1.379, 0.227	1.455, 0.261	1.406, 0.170
		Median	4.88	5.13	5.00
		Q1, Q3	4.41, 6.38	3.88, 5.97	4.13, 6.19
		Min, Max	2.6, 7.6	1.8, 7.6	1.8, 7.6
		Observed			
		n	37	31	68
		Mean	4.91	4.20	4.59
		SD, SE	1.848, 0.304	1.889, 0.339	1.887, 0.229
		Median	5.00	4.11	4.33
		Q1, Q3	3.50, 6.28	2.69, 5.56	3.31, 6.00
		Min, Max	1.2, 8.6	1.4, 8.0	1.2, 8.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	31	68
		Mean	-0.23	-0.79	-0.48
		SD, SE	1.451, 0.239	1.299, 0.233	1.402, 0.170
		Median	0.00	-0.56	-0.35
		Q1, Q3	-1.25, 0.47	-1.72, 0.19	-1.42, 0.25
		Min, Max	-3.1, 4.3	-4.6, 1.2	-4.6, 4.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.04 (0.287)	-0.50 (0.251)	
		95% CI	(-0.52, 0.61)	(-0.99, -0.00)	
		LS Mean Difference (SE)		0.54 (0.323)	
		95% CI		(-0.09, 1.17)	
		p-value		0.0953	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No		N_1	28	36	64
	Baseline	n	28	36	64
		Mean	4.54	5.34	4.99
		SD, SE	1.670, 0.316	1.614, 0.269	1.674, 0.209
		Median	4.66	5.52	5.11
		Q1, Q3	3.25, 5.52	4.16, 6.50	3.83, 6.14
		Min, Max	1.2, 7.9	2.0, 8.3	1.2, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	4.54	5.34	4.99
		SD, SE	1.670, 0.316	1.614, 0.269	1.674, 0.209
		Median	4.66	5.52	5.11
		Q1, Q3	3.25, 5.52	4.16, 6.50	3.83, 6.14
		Min, Max	1.2, 7.9	2.0, 8.3	1.2, 8.3
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	4.03	4.88	4.51
		SD, SE	2.176, 0.411	1.663, 0.277	1.936, 0.242
		Median	3.78	5.02	4.72
		Q1, Q3	2.23, 5.80	4.17, 6.00	2.86, 6.00
		Min, Max	0.2, 8.1	1.7, 8.1	0.2, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.51	-0.46	-0.48
		SD, SE	1.372, 0.259	1.265, 0.211	1.302, 0.163
		Median	-0.30	-0.23	-0.27
		Q1, Q3	-1.17, 0.19	-0.88, 0.31	-0.94, 0.23
		Min, Max	-3.8, 1.6	-5.5, 1.8	-5.5, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.66 (0.297)	-0.49 (0.314)	
		95% CI	(-1.25, -0.08)	(-1.11, 0.12)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.17 (0.349)	
		95% CI		(-0.85, 0.51)	
		p-value		0.6276	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	4.54	5.34	4.99
		SD, SE	1.670, 0.316	1.614, 0.269	1.674, 0.209
		Median	4.66	5.52	5.11
		Q1, Q3	3.25, 5.52	4.16, 6.50	3.83, 6.14
		Min, Max	1.2, 7.9	2.0, 8.3	1.2, 8.3
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	4.31	4.66	4.51
		SD, SE	2.448, 0.463	1.863, 0.310	2.128, 0.266
		Median	3.95	4.50	4.43
		Q1, Q3	2.16, 6.69	3.02, 5.91	2.64, 6.02
		Min, Max	0.3, 9.0	1.2, 8.1	0.3, 9.0

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.23	-0.67	-0.48
		SD, SE	2.003, 0.378	1.369, 0.228	1.676, 0.210
		Median	-0.58	-0.48	-0.53
		Q1, Q3	-1.09, 0.81	-1.50, 0.20	-1.43, 0.30
		Min, Max	-4.6, 4.7	-5.0, 1.6	-5.0, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.38 (0.320)	-0.71 (0.298)	
		95% CI	(-1.01, 0.25)	(-1.30, -0.13)	
		LS Mean Difference (SE)		0.33 (0.418)	
		95% CI		(-0.49, 1.15)	
		p-value		0.4258	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High		N_1	29	37	66
	Baseline	n	29	37	66
		Mean	5.66	5.29	5.45
		SD, SE	1.298, 0.241	1.480, 0.243	1.404, 0.173
		Median	5.47	5.44	5.45
		Q1, Q3	4.75, 6.66	4.16, 6.38	4.41, 6.63
		Min, Max	2.6, 7.6	2.0, 8.3	2.0, 8.3

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	5.66	5.29	5.45
		SD, SE	1.298, 0.241	1.480, 0.243	1.404, 0.173
		Median	5.47	5.44	5.45
		Q1, Q3	4.75, 6.66	4.16, 6.38	4.41, 6.63
		Min, Max	2.6, 7.6	2.0, 8.3	2.0, 8.3
		Observed			
		n	29	37	66
		Mean	5.20	4.62	4.88
		SD, SE	1.538, 0.286	1.820, 0.299	1.714, 0.211
		Median	5.13	4.59	4.93
		Q1, Q3	4.09, 6.28	3.91, 6.00	3.94, 6.03
		Min, Max	2.2, 7.7	1.5, 8.1	1.5, 8.1

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	-0.46	-0.67	-0.58
		SD, SE	1.220, 0.227	1.376, 0.226	1.304, 0.161
		Median	-0.31	-0.22	-0.23
		Q1, Q3	-1.41, 0.66	-0.78, 0.09	-1.28, 0.16
		Min, Max	-2.8, 1.5	-5.5, 0.9	-5.5, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.30 (0.372)	-0.61 (0.356)	
		95% CI	(-1.03, 0.43)	(-1.31, 0.09)	
		LS Mean Difference (SE)		0.31 (0.321)	
		95% CI		(-0.32, 0.94)	
		p-value		0.3369	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	5.59	5.28	5.42
		SD, SE	1.278, 0.242	1.499, 0.250	1.404, 0.176
		Median	5.39	5.36	5.38
		Q1, Q3	4.73, 6.61	4.11, 6.50	4.41, 6.59
		Min, Max	2.6, 7.6	2.0, 8.3	2.0, 8.3
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	5.41	4.54	4.92
		SD, SE	1.586, 0.300	1.948, 0.325	1.836, 0.230
		Median	5.42	4.35	5.02
		Q1, Q3	3.88, 6.63	3.14, 5.84	3.58, 6.48
		Min, Max	2.8, 8.6	1.4, 8.0	1.4, 8.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.19	-0.74	-0.50
		SD, SE	1.232, 0.233	1.475, 0.246	1.391, 0.174
		Median	0.08	-0.43	-0.08
		Q1, Q3	-1.08, 0.73	-1.41, 0.22	-1.16, 0.33
		Min, Max	-3.1, 2.1	-5.0, 1.2	-5.0, 2.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.09 (0.335)	-0.67 (0.358)	
		95% CI	(-0.75, 0.57)	(-1.37, 0.04)	
		LS Mean Difference (SE)		0.58 (0.333)	
		95% CI		(-0.08, 1.23)	
		p-value		0.0842	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low		N_1	36	30	66
	Baseline	n	36	30	66
		Mean	4.24	5.10	4.63
		SD, SE	1.388, 0.231	1.615, 0.295	1.544, 0.190
		Median	4.22	5.28	4.55
		Q1, Q3	3.17, 5.41	3.96, 6.34	3.38, 5.63
		Min, Max	1.2, 7.2	1.8, 7.9	1.2, 7.9

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	4.24	5.10	4.63
		SD, SE	1.388, 0.231	1.615, 0.295	1.544, 0.190
		Median	4.22	5.28	4.55
		Q1, Q3	3.17, 5.41	3.96, 6.34	3.38, 5.63
		Min, Max	1.2, 7.2	1.8, 7.9	1.2, 7.9
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	3.75	4.52	4.10
		SD, SE	1.855, 0.309	1.657, 0.302	1.797, 0.221
		Median	3.30	4.53	4.16
		Q1, Q3	2.36, 5.27	3.19, 5.84	2.66, 5.53
		Min, Max	0.2, 7.3	1.7, 7.6	0.2, 7.6

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-0.49	-0.57	-0.53
		SD, SE	1.378, 0.230	1.037, 0.189	1.226, 0.151
		Median	-0.34	-0.64	-0.39
		Q1, Q3	-1.50, 0.59	-1.44, 0.13	-1.44, 0.38
		Min, Max	-3.8, 1.6	-2.3, 1.8	-3.8, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.45 (0.190)	-0.26 (0.227)	
		95% CI	(-0.83, -0.08)	(-0.71, 0.18)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.19 (0.317)	
		95% CI		(-0.81, 0.43)	
		p-value		0.5470	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	4.24	5.10	4.63
		SD, SE	1.388, 0.231	1.615, 0.295	1.544, 0.190
		Median	4.22	5.28	4.55
		Q1, Q3	3.17, 5.41	3.96, 6.34	3.38, 5.63
		Min, Max	1.2, 7.2	1.8, 7.9	1.2, 7.9
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	3.94	4.40	4.15
		SD, SE	2.203, 0.367	1.815, 0.331	2.033, 0.250
		Median	3.61	4.33	3.95
		Q1, Q3	2.13, 5.77	2.69, 5.88	2.47, 5.88
		Min, Max	0.3, 8.4	1.2, 8.1	0.3, 8.4

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.1.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Pain Inventory (BPI) Pain Severity score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-0.30	-0.70	-0.48
		SD, SE	2.008, 0.335	1.175, 0.214	1.681, 0.207
		Median	-0.73	-0.91	-0.78
		Q1, Q3	-1.36, 0.44	-1.59, 0.19	-1.56, 0.19
		Min, Max	-4.6, 4.7	-3.2, 1.6	-4.6, 4.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.26 (0.236)	-0.39 (0.224)	
		95% CI	(-0.72, 0.20)	(-0.83, 0.05)	
		LS Mean Difference (SE)		0.13 (0.384)	
		95% CI		(-0.62, 0.89)	
		p-value		0.7295	

The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for the BPI Pain Severity as the dependent variable, region, visit, treatment and visit by
treatment as fixed factors, and baseline of BPI Pain Severity as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADBPI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bpi_sev_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6		N_1	27	17	44
	Baseline	n	27	17	44
		Mean	5.67	5.35	5.55
		SD, SE	1.209, 0.233	1.220, 0.296	1.209, 0.182
		Median	5.63	5.13	5.56
		Q1, Q3	5.00, 6.63	4.38, 6.25	4.87, 6.39
		Min, Max	3.6, 7.8	3.4, 7.5	3.4, 7.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	5.67	5.35	5.55
		SD, SE	1.209, 0.233	1.220, 0.296	1.209, 0.182
		Median	5.63	5.13	5.56
		Q1, Q3	5.00, 6.63	4.38, 6.25	4.87, 6.39
		Min, Max	3.6, 7.8	3.4, 7.5	3.4, 7.8
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	5.33	4.52	5.02
		SD, SE	1.798, 0.346	1.520, 0.369	1.726, 0.260
		Median	5.38	4.25	4.81
		Q1, Q3	3.88, 6.38	3.63, 5.75	3.75, 5.94
		Min, Max	2.3, 9.1	2.3, 8.0	2.3, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-0.34	-0.84	-0.53
		SD, SE	1.954, 0.376	1.731, 0.420	1.867, 0.281
		Median	-0.13	-0.38	-0.13
		Q1, Q3	-1.75, 1.00	-2.00, 0.38	-2.00, 0.75
		Min, Max	-3.9, 4.8	-4.0, 2.8	-4.0, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.90 (0.608)	0.20 (0.659)	
		95% CI	(-0.29, 2.10)	(-1.09, 1.49)	
		LS Mean Difference (SE)		0.71 (0.505)	
		95% CI		(-0.28, 1.70)	
		p-value		0.1616	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	5.67	5.35	5.55
		SD, SE	1.209, 0.233	1.220, 0.296	1.209, 0.182
		Median	5.63	5.13	5.56
		Q1, Q3	5.00, 6.63	4.38, 6.25	4.87, 6.39
		Min, Max	3.6, 7.8	3.4, 7.5	3.4, 7.8
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	5.23	4.42	4.92
		SD, SE	1.946, 0.375	1.710, 0.415	1.880, 0.283
		Median	5.50	4.13	4.63
		Q1, Q3	4.25, 6.25	3.25, 5.50	3.63, 6.13
		Min, Max	1.0, 8.6	1.2, 8.1	1.0, 8.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-0.44	-0.93	-0.63
		SD, SE	2.229, 0.429	1.881, 0.456	2.093, 0.315
		Median	-0.63	-0.88	-0.69
		Q1, Q3	-1.50, 0.25	-1.75, 0.13	-1.69, 0.19
		Min, Max	-6.4, 4.5	-4.8, 3.0	-6.4, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.80 (0.549)	0.10 (0.636)	
		95% CI	(-0.28, 1.87)	(-1.14, 1.35)	
		LS Mean Difference (SE)		0.69 (0.538)	
		95% CI		(-0.36, 1.75)	
		p-value		0.1961	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6		N_1	39	51	90
	Baseline	n	39	51	90
		Mean	7.48	7.46	7.47
		SD, SE	1.267, 0.203	1.438, 0.201	1.359, 0.143
		Median	7.50	7.88	7.60
		Q1, Q3	6.88, 8.13	6.86, 8.50	6.88, 8.50
		Min, Max	4.6, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	7.48	7.46	7.47
		SD, SE	1.267, 0.203	1.438, 0.201	1.359, 0.143
		Median	7.50	7.88	7.60
		Q1, Q3	6.88, 8.13	6.86, 8.50	6.88, 8.50
		Min, Max	4.6, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	39	51	90
		Mean	6.44	6.78	6.63
		SD, SE	1.790, 0.287	1.829, 0.256	1.810, 0.191
		Median	6.50	7.25	7.25
		Q1, Q3	5.25, 7.75	6.13, 8.00	5.75, 7.88
		Min, Max	2.3, 9.5	0.9, 9.5	0.9, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	-1.04	-0.68	-0.84
		SD, SE	1.494, 0.239	1.569, 0.220	1.539, 0.162
		Median	-1.13	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-1.82, 0.13	-1.00, 0.00	-1.50, 0.00
		Min, Max	-4.0, 1.9	-7.5, 1.1	-7.5, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.60 (0.302)	-0.27 (0.239)	
		95% CI	(-1.19, -0.01)	(-0.74, 0.19)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.33 (0.312)	
		95% CI		(-0.94, 0.28)	
		p-value		0.2907	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	38	50	88
		Mean	7.47	7.45	7.46
		SD, SE	1.283, 0.208	1.450, 0.205	1.373, 0.146
		Median	7.50	7.75	7.54
		Q1, Q3	6.88, 8.13	6.86, 8.50	6.87, 8.50
		Min, Max	4.6, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	38	50	88
		Mean	6.67	6.52	6.59
		SD, SE	1.838, 0.298	2.091, 0.296	1.976, 0.211
		Median	7.13	7.00	7.06
		Q1, Q3	5.00, 7.83	5.50, 8.00	5.50, 7.94
		Min, Max	1.8, 10.0	0.0, 9.4	0.0, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	38	50	88
		Mean	-0.81	-0.93	-0.88
		SD, SE	1.694, 0.275	1.841, 0.260	1.770, 0.189
		Median	-0.63	-0.50	-0.50
		Q1, Q3	-2.04, 0.25	-1.63, 0.25	-1.88, 0.25
		Min, Max	-4.5, 2.8	-7.0, 2.5	-7.0, 2.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.40 (0.324)	-0.52 (0.278)	
		95% CI	(-1.03, 0.24)	(-1.06, 0.03)	
		LS Mean Difference (SE)		0.12 (0.355)	
		95% CI		(-0.58, 0.81)	
		p-value		0.7420	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6		N_1	49	48	97
	Baseline	n	49	48	97
		Mean	6.27	6.36	6.31
		SD, SE	1.300, 0.186	1.608, 0.232	1.453, 0.148
		Median	6.38	6.63	6.63
		Q1, Q3	5.38, 7.38	5.06, 7.50	5.13, 7.38
		Min, Max	3.6, 8.1	2.8, 9.0	2.8, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	6.27	6.36	6.31
		SD, SE	1.300, 0.186	1.608, 0.232	1.453, 0.148
		Median	6.38	6.63	6.63
		Q1, Q3	5.38, 7.38	5.06, 7.50	5.13, 7.38
		Min, Max	3.6, 8.1	2.8, 9.0	2.8, 9.0
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	5.62	5.72	5.67
		SD, SE	1.704, 0.243	1.934, 0.279	1.813, 0.184
		Median	5.75	5.94	5.75
		Q1, Q3	4.25, 7.13	4.13, 7.50	4.25, 7.25
		Min, Max	2.3, 9.1	0.9, 8.5	0.9, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-0.65	-0.63	-0.64
		SD, SE	1.739, 0.248	1.545, 0.223	1.637, 0.166
		Median	-0.38	-0.25	-0.25
		Q1, Q3	-1.75, 0.50	-1.50, 0.31	-1.75, 0.38
		Min, Max	-3.9, 4.8	-6.1, 2.8	-6.1, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.51 (0.272)	-0.46 (0.292)	
		95% CI	(-1.04, 0.02)	(-1.03, 0.11)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.05 (0.309)	
		95% CI		(-0.65, 0.56)	
		p-value		0.8758	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	6.27	6.36	6.31
		SD, SE	1.300, 0.186	1.608, 0.232	1.453, 0.148
		Median	6.38	6.63	6.63
		Q1, Q3	5.38, 7.38	5.06, 7.50	5.13, 7.38
		Min, Max	3.6, 8.1	2.8, 9.0	2.8, 9.0
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	5.70	5.54	5.62
		SD, SE	1.829, 0.261	2.145, 0.310	1.983, 0.201
		Median	5.63	5.94	5.75
		Q1, Q3	4.25, 7.25	3.63, 7.44	4.25, 7.25
		Min, Max	1.0, 9.1	0.0, 9.0	0.0, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-0.57	-0.82	-0.69
		SD, SE	1.880, 0.269	1.779, 0.257	1.826, 0.185
		Median	-0.63	-0.50	-0.50
		Q1, Q3	-1.25, 0.25	-1.69, 0.19	-1.38, 0.25
		Min, Max	-6.4, 4.5	-7.0, 3.0	-7.0, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.42 (0.285)	-0.64 (0.317)	
		95% CI	(-0.98, 0.13)	(-1.26, -0.02)	
		LS Mean Difference (SE)		0.22 (0.351)	
		95% CI		(-0.47, 0.91)	
		p-value		0.5346	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6		N_1	17	20	37
	Baseline	n	17	20	37
		Mean	8.10	8.33	8.23
		SD, SE	1.322, 0.321	0.625, 0.140	0.998, 0.164
		Median	8.50	8.44	8.50
		Q1, Q3	7.13, 9.13	7.94, 8.63	7.63, 8.75
		Min, Max	5.4, 9.9	7.0, 9.8	5.4, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	8.10	8.33	8.23
		SD, SE	1.322, 0.321	0.625, 0.140	0.998, 0.164
		Median	8.50	8.44	8.50
		Q1, Q3	7.13, 9.13	7.94, 8.63	7.63, 8.75
		Min, Max	5.4, 9.9	7.0, 9.8	5.4, 9.9
		Observed			
		n	17	20	37
		Mean	7.05	7.41	7.24
		SD, SE	1.938, 0.470	1.685, 0.377	1.789, 0.294
		Median	7.63	7.93	7.63
		Q1, Q3	5.75, 8.63	7.19, 8.19	6.88, 8.25
		Min, Max	2.3, 9.5	1.1, 9.5	1.1, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	-1.05	-0.93	-0.98
		SD, SE	1.673, 0.406	1.746, 0.391	1.690, 0.278
		Median	-1.13	-0.38	-0.63
		Q1, Q3	-2.00, -0.13	-1.19, -0.25	-1.50, -0.25
		Min, Max	-4.0, 1.9	-7.5, 1.0	-7.5, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.11 (0.427)	-0.90 (0.190)	
		95% CI	(-1.95, -0.27)	(-1.27, -0.52)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.21 (0.527)	
		95% CI		(-1.25, 0.82)	
		p-value		0.6838	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	16	19	35
		Mean	8.12	8.35	8.25
		SD, SE	1.363, 0.341	0.637, 0.146	1.023, 0.173
		Median	8.56	8.50	8.50
		Q1, Q3	7.06, 9.15	7.88, 8.63	7.50, 8.88
		Min, Max	5.4, 9.9	7.0, 9.8	5.4, 9.9
		Observed			
		n	16	19	35
		Mean	7.20	7.12	7.16
		SD, SE	2.141, 0.535	1.924, 0.441	1.996, 0.337
		Median	7.44	7.75	7.75
		Q1, Q3	6.19, 8.75	5.88, 8.13	6.00, 8.75
		Min, Max	1.8, 10.0	1.9, 9.4	1.8, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	16	19	35
		Mean	-0.93	-1.23	-1.09
		SD, SE	2.101, 0.525	1.994, 0.457	2.018, 0.341
		Median	-1.31	-0.50	-0.75
		Q1, Q3	-2.25, 0.69	-2.50, 0.25	-2.25, 0.25
		Min, Max	-4.5, 2.8	-6.8, 0.6	-6.8, 2.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.07 (0.466)	-1.15 (0.232)	
		95% CI	(-1.99, -0.16)	(-1.60, -0.69)	
		LS Mean Difference (SE)		0.08 (0.611)	
		95% CI		(-1.12, 1.27)	
		p-value		0.9021	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU		N_1	58	58	116
	Baseline	n	58	58	116
		Mean	6.79	7.11	6.95
		SD, SE	1.536, 0.202	1.587, 0.208	1.563, 0.145
		Median	7.06	7.44	7.13
		Q1, Q3	5.63, 7.75	6.38, 8.38	5.81, 8.13
		Min, Max	3.6, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	6.79	7.11	6.95
		SD, SE	1.536, 0.202	1.587, 0.208	1.563, 0.145
		Median	7.06	7.44	7.13
		Q1, Q3	5.63, 7.75	6.38, 8.38	5.81, 8.13
		Min, Max	3.6, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	58	58	116
		Mean	5.99	6.30	6.14
		SD, SE	1.848, 0.243	2.018, 0.265	1.932, 0.179
		Median	6.00	6.94	6.31
		Q1, Q3	4.88, 7.40	4.75, 8.00	4.75, 7.69
		Min, Max	2.3, 9.5	0.9, 9.5	0.9, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Change from Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	-0.80	-0.81	-0.81
		SD, SE	1.767, 0.232	1.641, 0.215	1.698, 0.158
		Median	-0.81	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-1.75, 0.38	-1.38, 0.00	-1.75, 0.13
		Min, Max	-4.0, 4.8	-7.5, 2.8	-7.5, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.76 (0.235)	-0.65 (0.229)	
		95% CI	(-1.22, -0.30)	(-1.10, -0.20)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.11 (0.292)	
		95% CI		(-0.69, 0.46)	
		p-value		0.6975	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Baseline			
		n	57	57	114
		Mean	6.77	7.09	6.93
		SD, SE	1.545, 0.205	1.596, 0.211	1.572, 0.147
		Median	7.00	7.38	7.13
		Q1, Q3	5.63, 7.75	6.38, 8.38	5.75, 8.13
		Min, Max	3.6, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	57	57	114
		Mean	6.15	6.04	6.10
		SD, SE	1.992, 0.264	2.195, 0.291	2.087, 0.195
		Median	6.25	6.38	6.31
		Q1, Q3	4.63, 7.63	4.50, 7.88	4.63, 7.83
		Min, Max	1.0, 10.0	0.0, 9.4	0.0, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Change from Baseline			
		n	57	57	114
		Mean	-0.62	-1.05	-0.83
		SD, SE	2.018, 0.267	1.868, 0.247	1.947, 0.182
		Median	-0.63	-0.50	-0.56
		Q1, Q3	-1.88, 0.25	-1.75, 0.13	-1.88, 0.25
		Min, Max	-6.4, 4.5	-7.0, 3.0	-7.0, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.61 (0.266)	-0.88 (0.257)	
		95% CI	(-1.13, -0.09)	(-1.38, -0.37)	
		LS Mean Difference (SE)		0.27 (0.334)	
		95% CI		(-0.39, 0.92)	
		p-value		0.4242	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia		N_1	8	10	18
	Baseline	n	8	10	18
		Mean	6.37	5.94	6.13
		SD, SE	1.494, 0.528	1.794, 0.567	1.634, 0.385
		Median	6.94	5.69	6.63
		Q1, Q3	5.19, 7.47	4.38, 7.88	4.86, 7.57
		Min, Max	3.8, 8.0	3.8, 8.4	3.8, 8.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	6.37	5.94	6.13
		SD, SE	1.494, 0.528	1.794, 0.567	1.634, 0.385
		Median	6.94	5.69	6.63
		Q1, Q3	5.19, 7.47	4.38, 7.88	4.86, 7.57
		Min, Max	3.8, 8.0	3.8, 8.4	3.8, 8.4
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	5.94	5.76	5.84
		SD, SE	2.096, 0.741	1.980, 0.626	1.973, 0.465
		Median	5.75	6.00	5.75
		Q1, Q3	4.50, 7.50	3.75, 7.63	4.25, 7.63
		Min, Max	2.9, 9.1	2.3, 7.9	2.3, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	-0.43	-0.18	-0.29
		SD, SE	1.370, 0.484	1.267, 0.401	1.280, 0.302
		Median	-0.31	-0.10	-0.13
		Q1, Q3	-1.35, 0.38	-0.25, 0.86	-0.88, 0.75
		Min, Max	-2.6, 1.8	-2.6, 1.1	-2.6, 1.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.71 (0.586)	-0.35 (0.536)	
		95% CI	(-1.85, 0.44)	(-1.40, 0.70)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.36 (0.498)	
		95% CI		(-1.33, 0.62)	
		p-value		0.4738	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	6.37	5.94	6.13
		SD, SE	1.494, 0.528	1.794, 0.567	1.634, 0.385
		Median	6.94	5.69	6.63
		Q1, Q3	5.19, 7.47	4.38, 7.88	4.86, 7.57
		Min, Max	3.8, 8.0	3.8, 8.4	3.8, 8.4
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	5.47	5.68	5.58
		SD, SE	2.100, 0.742	2.263, 0.716	2.130, 0.502
		Median	5.38	6.38	6.00
		Q1, Q3	3.63, 6.75	3.38, 7.50	3.38, 7.25
		Min, Max	3.1, 9.1	2.6, 9.0	2.6, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	-0.90	-0.27	-0.55
		SD, SE	1.133, 0.401	1.567, 0.495	1.390, 0.328
		Median	-0.88	-0.25	-0.54
		Q1, Q3	-1.38, -0.47	-1.75, 0.63	-1.63, 0.50
		Min, Max	-2.9, 1.1	-2.5, 2.5	-2.9, 2.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.17 (0.552)	-0.43 (0.555)	
		95% CI	(-2.26, -0.09)	(-1.52, 0.65)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.74 (0.565)	
		95% CI		(-1.85, 0.37)	
		p-value		0.1899	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male		N_1	23	24	47
	Baseline	n	23	24	47
		Mean	6.59	6.17	6.38
		SD, SE	1.375, 0.287	1.846, 0.377	1.629, 0.238
		Median	7.13	6.33	6.63
		Q1, Q3	5.50, 7.57	4.62, 8.00	5.00, 7.75
		Min, Max	3.6, 9.2	2.8, 8.9	2.8, 9.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	6.59	6.17	6.38
		SD, SE	1.375, 0.287	1.846, 0.377	1.629, 0.238
		Median	7.13	6.33	6.63
		Q1, Q3	5.50, 7.57	4.62, 8.00	5.00, 7.75
		Min, Max	3.6, 9.2	2.8, 8.9	2.8, 9.2
		Observed			
		n	23	24	47
		Mean	5.96	5.54	5.74
		SD, SE	1.889, 0.394	2.175, 0.444	2.029, 0.296
		Median	6.00	6.00	6.00
		Q1, Q3	3.88, 7.75	3.75, 7.56	3.75, 7.63
		Min, Max	2.3, 9.1	0.9, 8.4	0.9, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Change from Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	-0.64	-0.63	-0.64
		SD, SE	1.669, 0.348	1.078, 0.220	1.383, 0.202
		Median	-0.13	-0.25	-0.25
		Q1, Q3	-1.75, 0.63	-1.65, 0.13	-1.75, 0.25
		Min, Max	-3.9, 1.9	-2.9, 0.6	-3.9, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.17 (0.568)	-0.34 (0.471)	
		95% CI	(-1.29, 0.94)	(-1.26, 0.58)	
		LS Mean Difference (SE)		0.17 (0.407)	
		95% CI		(-0.63, 0.96)	
		p-value		0.6844	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	6.59	6.09	6.34
		SD, SE	1.375, 0.287	1.845, 0.385	1.629, 0.240
		Median	7.13	6.25	6.56
		Q1, Q3	5.50, 7.57	4.38, 8.00	5.00, 7.75
		Min, Max	3.6, 9.2	2.8, 8.9	2.8, 9.2
		Observed			
		n	23	23	46
		Mean	5.93	5.37	5.65
		SD, SE	2.176, 0.454	2.450, 0.511	2.309, 0.340
		Median	6.25	5.50	6.00
		Q1, Q3	4.25, 7.63	3.38, 7.75	4.25, 7.63
		Min, Max	1.0, 9.1	0.0, 9.0	0.0, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	-0.66	-0.72	-0.69
		SD, SE	2.067, 0.431	1.714, 0.357	1.878, 0.277
		Median	-0.63	-0.46	-0.48
		Q1, Q3	-1.25, 0.33	-1.88, 0.38	-1.75, 0.33
		Min, Max	-6.4, 2.8	-4.8, 3.0	-6.4, 3.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.20 (0.595)	-0.40 (0.511)	
		95% CI	(-1.36, 0.97)	(-1.41, 0.60)	
		LS Mean Difference (SE)		0.21 (0.548)	
		95% CI		(-0.87, 1.28)	
		p-value		0.7063	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female		N_1	43	44	87
	Baseline	n	43	44	87
		Mean	6.82	7.35	7.09
		SD, SE	1.612, 0.246	1.397, 0.211	1.522, 0.163
		Median	6.88	7.50	7.33
		Q1, Q3	5.63, 7.88	6.81, 8.50	6.25, 8.13
		Min, Max	3.8, 9.9	3.8, 9.8	3.8, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	6.82	7.35	7.09
		SD, SE	1.612, 0.246	1.397, 0.211	1.522, 0.163
		Median	6.88	7.50	7.33
		Q1, Q3	5.63, 7.88	6.81, 8.50	6.25, 8.13
		Min, Max	3.8, 9.9	3.8, 9.8	3.8, 9.9
		Observed			
		n	43	44	87
		Mean	6.00	6.59	6.30
		SD, SE	1.870, 0.285	1.829, 0.276	1.862, 0.200
		Median	5.75	7.25	6.75
		Q1, Q3	4.75, 7.40	5.75, 8.00	4.88, 7.75
		Min, Max	2.3, 9.5	1.1, 9.5	1.1, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Change from Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	-0.82	-0.77	-0.79
		SD, SE	1.761, 0.269	1.832, 0.276	1.787, 0.192
		Median	-0.75	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-2.00, 0.13	-1.19, 0.06	-1.75, 0.13
		Min, Max	-4.0, 4.8	-7.5, 2.8	-7.5, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.90 (0.274)	-0.55 (0.258)	
		95% CI	(-1.44, -0.36)	(-1.06, -0.05)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.35 (0.333)	
		95% CI		(-1.00, 0.30)	
		p-value		0.2952	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	6.80	7.35	7.08
		SD, SE	1.625, 0.251	1.397, 0.211	1.529, 0.165
		Median	6.88	7.50	7.29
		Q1, Q3	5.63, 7.88	6.81, 8.50	6.25, 8.13
		Min, Max	3.8, 9.9	3.8, 9.8	3.8, 9.9
		Observed			
		n	42	44	86
		Mean	6.14	6.31	6.23
		SD, SE	1.922, 0.297	1.998, 0.301	1.951, 0.210
		Median	6.06	6.75	6.38
		Q1, Q3	4.63, 7.63	5.00, 7.88	4.88, 7.75
		Min, Max	1.8, 10.0	1.9, 9.4	1.8, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	-0.65	-1.04	-0.85
		SD, SE	1.871, 0.289	1.907, 0.288	1.889, 0.204
		Median	-0.69	-0.50	-0.63
		Q1, Q3	-1.88, 0.25	-1.69, 0.13	-1.75, 0.25
		Min, Max	-4.5, 4.5	-7.0, 2.5	-7.0, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.77 (0.285)	-0.83 (0.288)	
		95% CI	(-1.33, -0.21)	(-1.39, -0.26)	
		LS Mean Difference (SE)		0.06 (0.349)	
		95% CI		(-0.62, 0.74)	
		p-value		0.8622	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White		N_1	53	55	108
	Baseline	n	53	55	108
		Mean	6.76	7.13	6.95
		SD, SE	1.600, 0.220	1.612, 0.217	1.609, 0.155
		Median	7.13	7.50	7.19
		Q1, Q3	5.50, 7.75	6.40, 8.50	5.69, 8.13
		Min, Max	3.6, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	6.76	7.13	6.95
		SD, SE	1.600, 0.220	1.612, 0.217	1.609, 0.155
		Median	7.13	7.50	7.19
		Q1, Q3	5.50, 7.75	6.40, 8.50	5.69, 8.13
		Min, Max	3.6, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	5.93	6.36	6.15
		SD, SE	1.877, 0.258	1.991, 0.268	1.939, 0.187
		Median	6.00	7.00	6.38
		Q1, Q3	4.75, 7.38	4.75, 8.00	4.75, 7.63
		Min, Max	2.3, 9.5	0.9, 9.5	0.9, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	-0.83	-0.77	-0.80
		SD, SE	1.776, 0.244	1.647, 0.222	1.704, 0.164
		Median	-0.75	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-1.75, 0.13	-1.38, 0.13	-1.56, 0.13
		Min, Max	-4.0, 4.8	-7.5, 2.8	-7.5, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.85 (0.248)	-0.65 (0.237)	
		95% CI	(-1.33, -0.36)	(-1.11, -0.18)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.20 (0.303)	
		95% CI		(-0.80, 0.39)	
		p-value		0.5078	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	6.76	7.13	6.95
		SD, SE	1.600, 0.220	1.612, 0.217	1.609, 0.155
		Median	7.13	7.50	7.19
		Q1, Q3	5.50, 7.75	6.40, 8.50	5.69, 8.13
		Min, Max	3.6, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	6.07	6.12	6.09
		SD, SE	1.970, 0.271	2.198, 0.296	2.080, 0.200
		Median	6.13	6.50	6.31
		Q1, Q3	4.63, 7.63	4.50, 7.88	4.63, 7.79
		Min, Max	1.0, 10.0	0.0, 9.4	0.0, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	-0.69	-1.01	-0.85
		SD, SE	1.989, 0.273	1.885, 0.254	1.935, 0.186
		Median	-0.63	-0.50	-0.56
		Q1, Q3	-1.88, 0.25	-1.75, 0.13	-1.81, 0.19
		Min, Max	-6.4, 4.5	-7.0, 3.0	-7.0, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.70 (0.275)	-0.89 (0.268)	
		95% CI	(-1.24, -0.16)	(-1.42, -0.37)	
		LS Mean Difference (SE)		0.19 (0.344)	
		95% CI		(-0.49, 0.86)	
		p-value		0.5829	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White		N_1	13	13	26
	Baseline	n	13	13	26
		Mean	6.67	6.12	6.39
		SD, SE	1.230, 0.341	1.659, 0.460	1.458, 0.286
		Median	7.00	6.38	6.88
		Q1, Q3	6.71, 7.38	4.86, 7.88	5.00, 7.57
		Min, Max	3.8, 8.0	3.8, 8.4	3.8, 8.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	6.67	6.12	6.39
		SD, SE	1.230, 0.341	1.659, 0.460	1.458, 0.286
		Median	7.00	6.38	6.88
		Q1, Q3	6.71, 7.38	4.86, 7.88	5.00, 7.57
		Min, Max	3.8, 8.0	3.8, 8.4	3.8, 8.4
		Observed			
		n	13	13	26
		Mean	6.22	5.59	5.91
		SD, SE	1.854, 0.514	2.035, 0.564	1.934, 0.379
		Median	5.75	5.75	5.75
		Q1, Q3	5.25, 7.88	3.75, 7.63	4.25, 7.75
		Min, Max	2.9, 9.1	2.3, 8.0	2.3, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	-0.45	-0.53	-0.49
		SD, SE	1.487, 0.412	1.420, 0.394	1.425, 0.279
		Median	-0.50	-0.13	-0.19
		Q1, Q3	-1.75, 0.50	-2.00, 0.75	-1.82, 0.75
		Min, Max	-2.6, 1.9	-3.0, 1.1	-3.0, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.05 (0.490)	-0.28 (0.407)	
		95% CI	(-0.91, 1.01)	(-1.08, 0.52)	
		LS Mean Difference (SE)		0.33 (0.498)	
		95% CI		(-0.65, 1.31)	
		p-value		0.5089	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	6.58	5.96	6.27
		SD, SE	1.239, 0.358	1.629, 0.470	1.450, 0.296
		Median	6.94	6.06	6.79
		Q1, Q3	6.11, 7.38	4.62, 7.44	4.94, 7.38
		Min, Max	3.8, 8.0	3.8, 8.4	3.8, 8.4
		Observed			
		n	12	12	24
		Mean	6.06	5.41	5.73
		SD, SE	2.226, 0.643	2.155, 0.622	2.169, 0.443
		Median	6.19	5.25	6.00
		Q1, Q3	4.06, 7.94	3.44, 7.25	3.56, 7.38
		Min, Max	3.1, 9.1	2.6, 9.0	2.6, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Change from Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	-0.51	-0.56	-0.54
		SD, SE	1.689, 0.488	1.613, 0.466	1.615, 0.330
		Median	-0.75	-0.42	-0.54
		Q1, Q3	-1.38, 0.69	-1.99, 0.56	-1.69, 0.56
		Min, Max	-3.3, 2.4	-2.9, 2.5	-3.3, 2.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.16 (0.562)	-0.28 (0.469)	
		95% CI	(-1.26, 0.94)	(-1.20, 0.64)	
		LS Mean Difference (SE)		0.12 (0.616)	
		95% CI		(-1.09, 1.33)	
		p-value		0.8479	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years		N_1	36	31	67
	Baseline	n	36	31	67
		Mean	6.93	7.24	7.07
		SD, SE	1.610, 0.268	1.694, 0.304	1.644, 0.201
		Median	7.13	7.88	7.38
		Q1, Q3	6.25, 7.81	6.25, 8.50	6.25, 8.25
		Min, Max	3.6, 9.9	3.4, 9.8	3.4, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	6.93	7.24	7.07
		SD, SE	1.610, 0.268	1.694, 0.304	1.644, 0.201
		Median	7.13	7.88	7.38
		Q1, Q3	6.25, 7.81	6.25, 8.50	6.25, 8.25
		Min, Max	3.6, 9.9	3.4, 9.8	3.4, 9.9
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	6.27	6.48	6.37
		SD, SE	1.961, 0.327	1.967, 0.353	1.951, 0.238
		Median	6.00	7.13	6.88
		Q1, Q3	4.94, 7.81	4.75, 8.13	4.88, 7.88
		Min, Max	2.3, 9.5	2.3, 9.5	2.3, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	-0.66	-0.76	-0.71
		SD, SE	1.743, 0.290	1.064, 0.191	1.459, 0.178
		Median	-0.88	-0.38	-0.63
		Q1, Q3	-1.75, 0.38	-1.38, -0.08	-1.75, 0.13
		Min, Max	-4.0, 4.8	-3.0, 1.0	-4.0, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.82 (0.375)	-0.89 (0.349)	
		95% CI	(-1.56, -0.09)	(-1.58, -0.21)	
		LS Mean Difference (SE)		0.07 (0.336)	
		95% CI		(-0.59, 0.73)	
		p-value		0.8310	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	6.93	7.24	7.07
		SD, SE	1.610, 0.268	1.694, 0.304	1.644, 0.201
		Median	7.13	7.88	7.38
		Q1, Q3	6.25, 7.81	6.25, 8.50	6.25, 8.25
		Min, Max	3.6, 9.9	3.4, 9.8	3.4, 9.9
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	6.25	6.45	6.34
		SD, SE	2.018, 0.336	2.007, 0.361	2.000, 0.244
		Median	6.31	6.88	6.50
		Q1, Q3	4.63, 7.56	4.63, 8.13	4.63, 7.83
		Min, Max	1.6, 10.0	2.6, 9.4	1.6, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	-0.68	-0.79	-0.73
		SD, SE	1.760, 0.293	1.509, 0.271	1.637, 0.200
		Median	-0.63	-0.46	-0.63
		Q1, Q3	-1.91, 0.25	-1.75, 0.13	-1.88, 0.25
		Min, Max	-4.5, 4.5	-5.1, 3.0	-5.1, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.85 (0.382)	-0.92 (0.375)	
		95% CI	(-1.59, -0.10)	(-1.66, -0.19)	
		LS Mean Difference (SE)		0.08 (0.378)	
		95% CI		(-0.66, 0.82)	
		p-value		0.8400	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years		N_1	30	37	67
	Baseline	n	30	37	67
		Mean	6.51	6.68	6.61
		SD, SE	1.412, 0.258	1.604, 0.264	1.512, 0.185
		Median	6.13	7.00	6.88
		Q1, Q3	5.38, 7.50	6.00, 7.88	5.38, 7.75
		Min, Max	4.3, 9.8	2.8, 9.0	2.8, 9.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	6.51	6.68	6.61
		SD, SE	1.412, 0.258	1.604, 0.264	1.512, 0.185
		Median	6.13	7.00	6.88
		Q1, Q3	5.38, 7.50	6.00, 7.88	5.38, 7.75
		Min, Max	4.3, 9.8	2.8, 9.0	2.8, 9.8
		Observed			
		n	30	37	67
		Mean	5.64	6.00	5.84
		SD, SE	1.705, 0.311	2.041, 0.336	1.892, 0.231
		Median	5.44	6.25	6.00
		Q1, Q3	4.13, 6.50	4.75, 7.63	4.25, 7.50
		Min, Max	3.0, 9.5	0.9, 8.5	0.9, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	-0.87	-0.68	-0.77
		SD, SE	1.711, 0.312	1.952, 0.321	1.837, 0.224
		Median	-0.42	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-2.00, 0.38	-1.15, 0.50	-1.63, 0.50
		Min, Max	-3.9, 1.5	-7.5, 2.8	-7.5, 2.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.22 (0.370)	-0.02 (0.320)	
		95% CI	(-0.95, 0.50)	(-0.64, 0.61)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.21 (0.408)	
		95% CI		(-1.01, 0.59)	
		p-value		0.6113	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	6.47	6.65	6.57
		SD, SE	1.417, 0.263	1.611, 0.269	1.519, 0.188
		Median	6.00	7.00	6.86
		Q1, Q3	5.38, 7.38	5.63, 7.75	5.38, 7.63
		Min, Max	4.3, 9.8	2.8, 9.0	2.8, 9.8
		Observed			
		n	29	36	65
		Mean	5.84	5.59	5.71
		SD, SE	1.992, 0.370	2.293, 0.382	2.151, 0.267
		Median	5.63	6.00	5.71
		Q1, Q3	4.25, 7.63	3.69, 7.56	4.25, 7.63
		Min, Max	1.0, 9.4	0.0, 9.0	0.0, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	-0.63	-1.05	-0.86
		SD, SE	2.147, 0.399	2.092, 0.349	2.111, 0.262
		Median	-0.63	-0.50	-0.50
		Q1, Q3	-1.25, 0.00	-1.81, 0.31	-1.63, 0.25
		Min, Max	-6.4, 3.9	-7.0, 2.5	-7.0, 3.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.02 (0.432)	-0.37 (0.354)	
		95% CI	(-0.87, 0.83)	(-1.07, 0.32)	
		LS Mean Difference (SE)		0.35 (0.482)	
		95% CI		(-0.59, 1.30)	
		p-value		0.4643	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5		N_1	41	39	80
	Baseline	n	41	39	80
		Mean	6.72	6.45	6.59
		SD, SE	1.629, 0.254	1.706, 0.273	1.662, 0.186
		Median	7.00	6.63	6.88
		Q1, Q3	5.63, 7.75	5.00, 8.00	5.44, 7.81
		Min, Max	3.6, 9.8	2.8, 9.1	2.8, 9.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	6.72	6.45	6.59
		SD, SE	1.629, 0.254	1.706, 0.273	1.662, 0.186
		Median	7.00	6.63	6.88
		Q1, Q3	5.63, 7.75	5.00, 8.00	5.44, 7.81
		Min, Max	3.6, 9.8	2.8, 9.1	2.8, 9.8
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	6.03	5.95	5.99
		SD, SE	1.765, 0.276	1.945, 0.311	1.844, 0.206
		Median	6.00	6.38	6.06
		Q1, Q3	4.88, 7.38	4.25, 7.50	4.75, 7.45
		Min, Max	2.3, 9.5	0.9, 8.6	0.9, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	-0.69	-0.50	-0.60
		SD, SE	1.682, 0.263	1.220, 0.195	1.469, 0.164
		Median	-0.88	-0.25	-0.44
		Q1, Q3	-1.75, 0.25	-1.38, 0.25	-1.52, 0.25
		Min, Max	-3.9, 4.8	-3.0, 2.8	-3.9, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.75 (0.336)	-0.67 (0.339)	
		95% CI	(-1.41, -0.09)	(-1.33, -0.00)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.08 (0.308)	
		95% CI		(-0.68, 0.53)	
		p-value		0.8039	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	6.72	6.45	6.59
		SD, SE	1.629, 0.254	1.706, 0.273	1.662, 0.186
		Median	7.00	6.63	6.88
		Q1, Q3	5.63, 7.75	5.00, 8.00	5.44, 7.81
		Min, Max	3.6, 9.8	2.8, 9.1	2.8, 9.8
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	6.05	5.75	5.90
		SD, SE	1.772, 0.277	2.001, 0.320	1.881, 0.210
		Median	6.13	6.00	6.13
		Q1, Q3	4.63, 7.25	4.00, 7.63	4.44, 7.63
		Min, Max	1.6, 9.4	0.0, 8.1	0.0, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	-0.67	-0.70	-0.69
		SD, SE	1.813, 0.283	1.396, 0.224	1.613, 0.180
		Median	-0.75	-0.50	-0.63
		Q1, Q3	-1.88, -0.13	-1.13, 0.00	-1.56, -0.06
		Min, Max	-3.6, 4.5	-5.1, 3.0	-5.1, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.73 (0.340)	-0.87 (0.350)	
		95% CI	(-1.40, -0.06)	(-1.56, -0.18)	
		LS Mean Difference (SE)		0.14 (0.335)	
		95% CI		(-0.51, 0.80)	
		p-value		0.6711	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5		N_1	25	29	54
	Baseline	n	25	29	54
		Mean	6.77	7.59	7.21
		SD, SE	1.373, 0.275	1.361, 0.253	1.414, 0.192
		Median	6.75	7.88	7.44
		Q1, Q3	5.50, 7.50	7.13, 8.63	6.25, 8.13
		Min, Max	4.9, 9.9	3.9, 9.8	3.9, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	6.77	7.59	7.21
		SD, SE	1.373, 0.275	1.361, 0.253	1.414, 0.192
		Median	6.75	7.88	7.44
		Q1, Q3	5.50, 7.50	7.13, 8.63	6.25, 8.13
		Min, Max	4.9, 9.9	3.9, 9.8	3.9, 9.9
		Observed			
		n	25	29	54
		Mean	5.91	6.57	6.27
		SD, SE	2.047, 0.409	2.068, 0.384	2.066, 0.281
		Median	5.50	7.50	6.81
		Q1, Q3	4.75, 7.63	5.50, 8.00	4.75, 8.00
		Min, Max	2.3, 9.5	1.1, 9.5	1.1, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	-0.86	-1.02	-0.95
		SD, SE	1.806, 0.361	1.985, 0.369	1.888, 0.257
		Median	-0.13	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-1.88, 0.38	-1.00, -0.08	-1.75, 0.13
		Min, Max	-4.0, 1.9	-7.5, 1.1	-7.5, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.19 (0.412)	-0.13 (0.332)	
		95% CI	(-1.00, 0.61)	(-0.78, 0.52)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.06 (0.471)	
		95% CI		(-0.99, 0.86)	
		p-value		0.8931	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	6.73	7.57	7.19
		SD, SE	1.387, 0.283	1.383, 0.261	1.435, 0.199
		Median	6.73	7.75	7.38
		Q1, Q3	5.44, 7.50	7.06, 8.63	6.25, 8.25
		Min, Max	4.9, 9.9	3.9, 9.8	3.9, 9.9
		Observed			
		n	24	28	52
		Mean	6.10	6.32	6.22
		SD, SE	2.384, 0.487	2.431, 0.459	2.388, 0.331
		Median	6.19	6.88	6.63
		Q1, Q3	4.44, 7.98	4.63, 8.38	4.44, 8.19
		Min, Max	1.0, 10.0	1.2, 9.4	1.0, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	-0.63	-1.25	-0.97
		SD, SE	2.146, 0.438	2.306, 0.436	2.234, 0.310
		Median	-0.38	-0.48	-0.42
		Q1, Q3	-1.56, 1.06	-2.50, 0.31	-2.19, 0.56
		Min, Max	-6.4, 2.8	-7.0, 2.5	-7.0, 2.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.02 (0.484)	-0.34 (0.402)	
		95% CI	(-0.97, 0.93)	(-1.13, 0.45)	
		LS Mean Difference (SE)		0.32 (0.575)	
		95% CI		(-0.81, 1.45)	
		p-value		0.5785	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	6.38	6.34	6.36
		SD, SE	1.418, 0.233	1.641, 0.300	1.510, 0.184
		Median	6.88	6.45	6.63
		Q1, Q3	5.38, 7.50	5.00, 7.50	5.13, 7.50
		Min, Max	3.6, 9.1	3.4, 9.0	3.4, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	6.38	6.34	6.36
		SD, SE	1.418, 0.233	1.641, 0.300	1.510, 0.184
		Median	6.88	6.45	6.63
		Q1, Q3	5.38, 7.50	5.00, 7.50	5.13, 7.50
		Min, Max	3.6, 9.1	3.4, 9.0	3.4, 9.1
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	5.59	5.71	5.65
		SD, SE	1.706, 0.280	1.816, 0.332	1.744, 0.213
		Median	5.75	5.75	5.75
		Q1, Q3	4.25, 6.50	4.00, 7.25	4.13, 7.25
		Min, Max	2.3, 9.1	2.3, 8.5	2.3, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.78	-0.62	-0.71
		SD, SE	1.796, 0.295	1.354, 0.247	1.603, 0.196
		Median	-0.88	-0.44	-0.63
		Q1, Q3	-1.75, 0.25	-1.38, 0.25	-1.75, 0.25
		Min, Max	-4.0, 4.8	-3.0, 2.8	-4.0, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.03 (0.468)	-0.90 (0.463)	
		95% CI	(-1.95, -0.11)	(-1.81, 0.01)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.13 (0.357)	
		95% CI		(-0.83, 0.57)	
		p-value		0.7114	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	6.38	6.34	6.36
		SD, SE	1.418, 0.233	1.641, 0.300	1.510, 0.184
		Median	6.88	6.45	6.63
		Q1, Q3	5.38, 7.50	5.00, 7.50	5.13, 7.50
		Min, Max	3.6, 9.1	3.4, 9.0	3.4, 9.1
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	5.39	5.42	5.40
		SD, SE	1.946, 0.320	2.033, 0.371	1.970, 0.241
		Median	5.00	5.50	5.50
		Q1, Q3	4.25, 7.25	3.63, 7.38	4.13, 7.25
		Min, Max	1.0, 8.3	1.2, 8.6	1.0, 8.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.99	-0.92	-0.96
		SD, SE	2.046, 0.336	1.539, 0.281	1.823, 0.223
		Median	-0.75	-0.81	-0.75
		Q1, Q3	-1.95, 0.00	-1.75, -0.13	-1.88, -0.13
		Min, Max	-6.4, 4.5	-4.8, 3.0	-6.4, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.23 (0.469)	-1.20 (0.471)	
		95% CI	(-2.15, -0.32)	(-2.12, -0.27)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.04 (0.414)	
		95% CI		(-0.85, 0.77)	
		p-value		0.9247	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	7.21	7.41	7.32
		SD, SE	1.557, 0.289	1.530, 0.248	1.533, 0.187
		Median	7.13	7.88	7.50
		Q1, Q3	5.88, 8.50	7.00, 8.38	6.25, 8.50
		Min, Max	4.3, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	7.21	7.41	7.32
		SD, SE	1.557, 0.289	1.530, 0.248	1.533, 0.187
		Median	7.13	7.88	7.50
		Q1, Q3	5.88, 8.50	7.00, 8.38	6.25, 8.50
		Min, Max	4.3, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	6.49	6.61	6.56
		SD, SE	1.959, 0.364	2.083, 0.338	2.016, 0.246
		Median	7.13	7.38	7.25
		Q1, Q3	5.25, 7.88	6.00, 8.00	5.50, 8.00
		Min, Max	3.0, 9.5	0.9, 9.5	0.9, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-0.71	-0.80	-0.76
		SD, SE	1.646, 0.306	1.783, 0.289	1.713, 0.209
		Median	-0.33	-0.31	-0.33
		Q1, Q3	-1.75, 0.50	-1.38, 0.00	-1.75, 0.13
		Min, Max	-3.8, 1.9	-7.5, 1.1	-7.5, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.05 (0.420)	-0.12 (0.304)	
		95% CI	(-0.88, 0.77)	(-0.72, 0.48)	
		LS Mean Difference (SE)		0.07 (0.405)	
		95% CI		(-0.73, 0.86)	
		p-value		0.8671	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	7.19	7.40	7.31
		SD, SE	1.582, 0.299	1.547, 0.254	1.554, 0.193
		Median	7.13	7.88	7.50
		Q1, Q3	5.81, 8.56	7.00, 8.38	6.25, 8.50
		Min, Max	4.3, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	6.97	6.45	6.67
		SD, SE	1.724, 0.326	2.232, 0.367	2.031, 0.252
		Median	7.00	6.88	6.88
		Q1, Q3	5.63, 8.50	5.71, 8.00	5.71, 8.13
		Min, Max	3.3, 10.0	0.0, 9.4	0.0, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	-0.22	-0.94	-0.63
		SD, SE	1.693, 0.320	2.068, 0.340	1.935, 0.240
		Median	-0.42	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-1.19, 1.06	-1.63, 0.25	-1.25, 0.50
		Min, Max	-3.6, 3.9	-7.0, 2.5	-7.0, 3.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.40 (0.419)	-0.25 (0.350)	
		95% CI	(-0.43, 1.22)	(-0.94, 0.43)	
		LS Mean Difference (SE)		0.65 (0.417)	
		95% CI		(-0.17, 1.47)	
		p-value		0.1192	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50		N_1	42	32	74
	Baseline	n	42	32	74
		Mean	6.48	6.10	6.32
		SD, SE	1.429, 0.220	1.758, 0.311	1.579, 0.184
		Median	6.88	6.38	6.51
		Q1, Q3	5.50, 7.50	4.87, 7.31	5.13, 7.50
		Min, Max	3.6, 9.2	2.8, 9.1	2.8, 9.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	6.48	6.10	6.32
		SD, SE	1.429, 0.220	1.758, 0.311	1.579, 0.184
		Median	6.88	6.38	6.51
		Q1, Q3	5.50, 7.50	4.87, 7.31	5.13, 7.50
		Min, Max	3.6, 9.2	2.8, 9.1	2.8, 9.2
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	5.67	5.35	5.53
		SD, SE	1.765, 0.272	1.905, 0.337	1.821, 0.212
		Median	5.80	5.50	5.75
		Q1, Q3	4.25, 7.25	3.75, 6.94	4.13, 7.25
		Min, Max	2.3, 9.1	0.9, 8.5	0.9, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	-0.81	-0.75	-0.78
		SD, SE	1.780, 0.275	1.426, 0.252	1.626, 0.189
		Median	-0.88	-0.38	-0.63
		Q1, Q3	-1.82, 0.25	-1.78, 0.13	-1.82, 0.13
		Min, Max	-4.0, 4.8	-4.0, 2.8	-4.0, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.59 (0.486)	-0.75 (0.431)	
		95% CI	(-1.54, 0.36)	(-1.59, 0.10)	
		LS Mean Difference (SE)		0.16 (0.355)	
		95% CI		(-0.54, 0.85)	
		p-value		0.6593	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	6.48	6.10	6.32
		SD, SE	1.429, 0.220	1.758, 0.311	1.579, 0.184
		Median	6.88	6.38	6.51
		Q1, Q3	5.50, 7.50	4.87, 7.31	5.13, 7.50
		Min, Max	3.6, 9.2	2.8, 9.1	2.8, 9.2
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	5.61	4.91	5.31
		SD, SE	1.964, 0.303	2.145, 0.379	2.059, 0.239
		Median	5.63	4.38	5.25
		Q1, Q3	4.25, 7.25	3.44, 6.81	3.75, 7.13
		Min, Max	1.0, 8.6	0.0, 8.8	0.0, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	-0.87	-1.19	-1.01
		SD, SE	1.953, 0.301	1.727, 0.305	1.853, 0.215
		Median	-0.75	-1.06	-0.88
		Q1, Q3	-1.88, 0.00	-2.05, -0.19	-1.88, -0.13
		Min, Max	-6.4, 4.5	-5.1, 3.0	-6.4, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.65 (0.497)	-1.18 (0.455)	
		95% CI	(-1.63, 0.32)	(-2.07, -0.29)	
		LS Mean Difference (SE)		0.53 (0.414)	
		95% CI		(-0.28, 1.34)	
		p-value		0.2019	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50		N_1	24	35	59
	Baseline	n	24	35	59
		Mean	7.19	7.72	7.51
		SD, SE	1.614, 0.330	1.137, 0.192	1.363, 0.178
		Median	7.44	7.88	7.63
		Q1, Q3	5.81, 8.31	7.33, 8.63	6.86, 8.50
		Min, Max	4.3, 9.9	4.4, 9.8	4.3, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	7.19	7.72	7.51
		SD, SE	1.614, 0.330	1.137, 0.192	1.363, 0.178
		Median	7.44	7.88	7.63
		Q1, Q3	5.81, 8.31	7.33, 8.63	6.86, 8.50
		Min, Max	4.3, 9.9	4.4, 9.8	4.3, 9.9
		Observed			
		n	24	35	59
		Mean	6.54	7.01	6.82
		SD, SE	1.937, 0.395	1.810, 0.306	1.861, 0.242
		Median	6.38	7.50	7.38
		Q1, Q3	5.25, 8.19	6.25, 8.13	5.75, 8.13
		Min, Max	3.0, 9.5	1.1, 9.5	1.1, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	-0.66	-0.71	-0.69
		SD, SE	1.639, 0.334	1.778, 0.301	1.709, 0.222
		Median	-0.35	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-1.75, 0.56	-0.88, 0.00	-1.50, 0.25
		Min, Max	-3.8, 1.9	-7.5, 1.1	-7.5, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.47 (0.430)	-0.21 (0.327)	
		95% CI	(-1.32, 0.37)	(-0.85, 0.43)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.26 (0.431)	
		95% CI		(-1.11, 0.58)	
		p-value		0.5433	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Baseline			
		n	23	34	57
		Mean	7.17	7.71	7.49
		SD, SE	1.646, 0.343	1.153, 0.198	1.386, 0.184
		Median	7.38	7.88	7.63
		Q1, Q3	5.75, 8.50	7.33, 8.63	6.86, 8.50
		Min, Max	4.3, 9.9	4.4, 9.8	4.3, 9.9
		Observed			
		n	23	34	57
		Mean	6.91	6.99	6.96
		SD, SE	1.819, 0.379	1.766, 0.303	1.772, 0.235
		Median	6.88	7.50	7.25
		Q1, Q3	5.50, 8.75	6.00, 8.13	5.88, 8.13
		Min, Max	3.3, 10.0	1.9, 9.4	1.9, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	34	57
		Mean	-0.26	-0.72	-0.53
		SD, SE	1.853, 0.386	1.949, 0.334	1.908, 0.253
		Median	-0.38	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-1.50, 1.00	-1.25, 0.38	-1.25, 0.50
		Min, Max	-3.6, 3.9	-7.0, 2.5	-7.0, 3.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.14 (0.443)	-0.20 (0.354)	
		95% CI	(-1.01, 0.73)	(-0.90, 0.49)	
		LS Mean Difference (SE)		0.06 (0.424)	
		95% CI		(-0.77, 0.89)	
		p-value		0.8799	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	6.38	6.30	6.34
		SD, SE	1.418, 0.233	1.640, 0.299	1.510, 0.184
		Median	6.88	6.39	6.50
		Q1, Q3	5.38, 7.50	5.00, 7.50	5.13, 7.50
		Min, Max	3.6, 9.1	3.4, 9.0	3.4, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	6.38	6.30	6.34
		SD, SE	1.418, 0.233	1.640, 0.299	1.510, 0.184
		Median	6.88	6.39	6.50
		Q1, Q3	5.38, 7.50	5.00, 7.50	5.13, 7.50
		Min, Max	3.6, 9.1	3.4, 9.0	3.4, 9.1
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	5.59	5.71	5.64
		SD, SE	1.706, 0.280	1.744, 0.318	1.711, 0.209
		Median	5.75	5.81	5.75
		Q1, Q3	4.25, 6.50	4.00, 7.13	4.13, 7.13
		Min, Max	2.3, 9.1	2.3, 8.5	2.3, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.78	-0.59	-0.70
		SD, SE	1.796, 0.295	1.276, 0.233	1.576, 0.192
		Median	-0.88	-0.44	-0.63
		Q1, Q3	-1.75, 0.25	-1.38, 0.13	-1.63, 0.25
		Min, Max	-4.0, 4.8	-3.0, 2.8	-4.0, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.03 (0.469)	-0.88 (0.463)	
		95% CI	(-1.95, -0.11)	(-1.79, 0.03)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.15 (0.347)	
		95% CI		(-0.83, 0.53)	
		p-value		0.6724	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	6.38	6.30	6.34
		SD, SE	1.418, 0.233	1.640, 0.299	1.510, 0.184
		Median	6.88	6.39	6.50
		Q1, Q3	5.38, 7.50	5.00, 7.50	5.13, 7.50
		Min, Max	3.6, 9.1	3.4, 9.0	3.4, 9.1
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	5.39	5.41	5.40
		SD, SE	1.946, 0.320	1.978, 0.361	1.945, 0.238
		Median	5.00	5.50	5.50
		Q1, Q3	4.25, 7.25	3.63, 7.00	4.13, 7.25
		Min, Max	1.0, 8.3	1.2, 8.6	1.0, 8.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.99	-0.90	-0.95
		SD, SE	2.046, 0.336	1.509, 0.275	1.812, 0.221
		Median	-0.75	-0.81	-0.75
		Q1, Q3	-1.95, 0.00	-1.75, -0.13	-1.88, 0.00
		Min, Max	-6.4, 4.5	-4.8, 3.0	-6.4, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.23 (0.469)	-1.18 (0.472)	
		95% CI	(-2.15, -0.31)	(-2.11, -0.26)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.05 (0.408)	
		95% CI		(-0.85, 0.75)	
		p-value		0.9114	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	7.21	7.44	7.34
		SD, SE	1.557, 0.289	1.511, 0.245	1.524, 0.186
		Median	7.13	7.75	7.50
		Q1, Q3	5.88, 8.50	7.13, 8.38	6.63, 8.50
		Min, Max	4.3, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	7.21	7.44	7.34
		SD, SE	1.557, 0.289	1.511, 0.245	1.524, 0.186
		Median	7.13	7.75	7.50
		Q1, Q3	5.88, 8.50	7.13, 8.38	6.63, 8.50
		Min, Max	4.3, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	6.49	6.62	6.56
		SD, SE	1.959, 0.364	2.130, 0.345	2.043, 0.250
		Median	7.13	7.50	7.25
		Q1, Q3	5.25, 7.88	6.00, 8.00	5.25, 8.00
		Min, Max	3.0, 9.5	0.9, 9.5	0.9, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-0.71	-0.82	-0.77
		SD, SE	1.646, 0.306	1.825, 0.296	1.738, 0.212
		Median	-0.33	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-1.75, 0.50	-1.50, 0.00	-1.75, 0.13
		Min, Max	-3.8, 1.9	-7.5, 1.1	-7.5, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.05 (0.423)	-0.14 (0.306)	
		95% CI	(-0.88, 0.78)	(-0.74, 0.46)	
		LS Mean Difference (SE)		0.08 (0.410)	
		95% CI		(-0.72, 0.89)	
		p-value		0.8362	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	7.19	7.42	7.32
		SD, SE	1.582, 0.299	1.529, 0.251	1.544, 0.192
		Median	7.13	7.63	7.50
		Q1, Q3	5.81, 8.56	7.13, 8.38	6.63, 8.50
		Min, Max	4.3, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	6.97	6.46	6.68
		SD, SE	1.724, 0.326	2.268, 0.373	2.052, 0.254
		Median	7.00	7.00	7.00
		Q1, Q3	5.63, 8.50	5.00, 8.13	5.50, 8.13
		Min, Max	3.3, 10.0	0.0, 9.4	0.0, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	-0.22	-0.96	-0.64
		SD, SE	1.693, 0.320	2.085, 0.343	1.948, 0.242
		Median	-0.42	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-1.19, 1.06	-1.88, 0.25	-1.25, 0.50
		Min, Max	-3.6, 3.9	-7.0, 2.5	-7.0, 3.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.40 (0.422)	-0.26 (0.350)	
		95% CI	(-0.43, 1.22)	(-0.95, 0.42)	
		LS Mean Difference (SE)		0.66 (0.420)	
		95% CI		(-0.16, 1.48)	
		p-value		0.1164	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	44	47	91
	Baseline	n	44	47	91
		Mean	6.82	7.25	7.04
		SD, SE	1.477, 0.223	1.504, 0.219	1.498, 0.157
		Median	6.81	7.50	7.25
		Q1, Q3	5.63, 7.81	6.63, 8.38	6.00, 8.13
		Min, Max	4.0, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	6.82	7.25	7.04
		SD, SE	1.477, 0.223	1.504, 0.219	1.498, 0.157
		Median	6.81	7.50	7.25
		Q1, Q3	5.63, 7.81	6.63, 8.38	6.00, 8.13
		Min, Max	4.0, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	44	47	91
		Mean	5.76	6.47	6.12
		SD, SE	1.840, 0.277	1.917, 0.280	1.904, 0.200
		Median	5.56	6.88	6.25
		Q1, Q3	4.19, 7.31	5.50, 8.00	4.75, 7.75
		Min, Max	2.3, 9.5	0.9, 9.5	0.9, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	-1.07	-0.78	-0.92
		SD, SE	1.723, 0.260	1.729, 0.252	1.722, 0.181
		Median	-0.88	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-2.25, 0.13	-1.38, 0.00	-1.88, 0.13
		Min, Max	-4.0, 1.9	-7.5, 2.8	-7.5, 2.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.97 (0.546)	-0.51 (0.479)	
		95% CI	(-2.04, 0.10)	(-1.45, 0.42)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.46 (0.351)	
		95% CI		(-1.15, 0.23)	
		p-value		0.1920	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	6.80	7.23	7.02
		SD, SE	1.487, 0.227	1.516, 0.224	1.509, 0.160
		Median	6.75	7.44	7.13
		Q1, Q3	5.63, 7.88	6.63, 8.38	6.00, 8.13
		Min, Max	4.0, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	43	46	89
		Mean	6.00	6.14	6.07
		SD, SE	1.951, 0.298	2.159, 0.318	2.051, 0.217
		Median	5.75	6.44	6.25
		Q1, Q3	4.63, 7.25	5.00, 7.88	4.63, 7.75
		Min, Max	1.0, 10.0	0.0, 9.4	0.0, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	-0.80	-1.09	-0.95
		SD, SE	2.027, 0.309	1.881, 0.277	1.947, 0.206
		Median	-0.63	-0.56	-0.63
		Q1, Q3	-2.13, 0.25	-1.75, 0.00	-1.88, 0.13
		Min, Max	-6.4, 3.9	-7.0, 2.5	-7.0, 3.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.73 (0.561)	-0.82 (0.511)	
		95% CI	(-1.83, 0.37)	(-1.82, 0.18)	
		LS Mean Difference (SE)		0.08 (0.390)	
		95% CI		(-0.68, 0.85)	
		p-value		0.8300	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No		N_1	22	21	43
	Baseline	n	22	21	43
		Mean	6.58	6.25	6.42
		SD, SE	1.645, 0.351	1.810, 0.395	1.715, 0.261
		Median	7.06	6.38	7.00
		Q1, Q3	5.50, 7.50	4.86, 7.88	5.00, 7.75
		Min, Max	3.6, 9.8	3.4, 8.9	3.4, 9.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	6.58	6.25	6.42
		SD, SE	1.645, 0.351	1.810, 0.395	1.715, 0.261
		Median	7.06	6.38	7.00
		Q1, Q3	5.50, 7.50	4.86, 7.88	5.00, 7.75
		Min, Max	3.6, 9.8	3.4, 8.9	3.4, 9.8
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	6.45	5.65	6.06
		SD, SE	1.861, 0.397	2.135, 0.466	2.016, 0.307
		Median	6.25	5.75	6.00
		Q1, Q3	5.75, 7.75	3.75, 7.50	4.25, 7.63
		Min, Max	2.3, 9.5	2.3, 8.6	2.3, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	-0.13	-0.59	-0.36
		SD, SE	1.566, 0.334	1.291, 0.282	1.440, 0.220
		Median	-0.13	-0.25	-0.25
		Q1, Q3	-1.32, 0.63	-1.38, 0.63	-1.38, 0.63
		Min, Max	-2.6, 4.8	-3.0, 1.0	-3.0, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.33 (0.429)	-0.46 (0.287)	
		95% CI	(-0.51, 1.17)	(-1.02, 0.11)	
		LS Mean Difference (SE)		0.79 (0.490)	
		95% CI		(-0.17, 1.75)	
		p-value		0.1067	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	6.58	6.25	6.42
		SD, SE	1.645, 0.351	1.810, 0.395	1.715, 0.261
		Median	7.06	6.38	7.00
		Q1, Q3	5.50, 7.50	4.86, 7.88	5.00, 7.75
		Min, Max	3.6, 9.8	3.4, 8.9	3.4, 9.8
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	6.21	5.67	5.94
		SD, SE	2.136, 0.455	2.281, 0.498	2.199, 0.335
		Median	6.25	5.71	6.25
		Q1, Q3	4.25, 7.83	3.63, 7.75	4.00, 7.75
		Min, Max	1.6, 9.4	1.2, 9.0	1.2, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	-0.37	-0.58	-0.47
		SD, SE	1.722, 0.367	1.727, 0.377	1.707, 0.260
		Median	-0.75	-0.25	-0.46
		Q1, Q3	-1.25, 0.33	-1.75, 0.50	-1.50, 0.50
		Min, Max	-3.3, 4.5	-4.8, 3.0	-4.8, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.09 (0.462)	-0.44 (0.328)	
		95% CI	(-0.81, 1.00)	(-1.09, 0.20)	
		LS Mean Difference (SE)		0.54 (0.601)	
		95% CI		(-0.64, 1.71)	
		p-value		0.3713	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	13	17	30
	Baseline	n	13	17	30
		Mean	6.46	7.60	7.10
		SD, SE	1.466, 0.406	1.232, 0.299	1.434, 0.262
		Median	6.25	7.63	7.31
		Q1, Q3	5.38, 7.63	6.63, 8.63	6.00, 8.13
		Min, Max	4.0, 9.2	4.9, 9.8	4.0, 9.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	6.46	7.60	7.10
		SD, SE	1.466, 0.406	1.232, 0.299	1.434, 0.262
		Median	6.25	7.63	7.31
		Q1, Q3	5.38, 7.63	6.63, 8.63	6.00, 8.13
		Min, Max	4.0, 9.2	4.9, 9.8	4.0, 9.8
		Observed			
		n	13	17	30
		Mean	5.39	6.53	6.04
		SD, SE	2.110, 0.585	2.141, 0.519	2.167, 0.396
		Median	5.00	7.25	6.50
		Q1, Q3	4.13, 7.25	6.00, 8.00	4.25, 7.75
		Min, Max	2.3, 9.0	1.1, 9.5	1.1, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	-1.06	-1.07	-1.06
		SD, SE	1.816, 0.504	1.982, 0.481	1.879, 0.343
		Median	-0.75	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-1.75, 0.13	-0.50, -0.13	-1.42, 0.00
		Min, Max	-4.0, 1.5	-7.5, 0.3	-7.5, 1.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.19 (0.533)	-0.88 (0.493)	
		95% CI	(-2.23, -0.14)	(-1.85, 0.09)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.31 (0.645)	
		95% CI		(-1.57, 0.96)	
		p-value		0.6356	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	6.46	7.57	7.07
		SD, SE	1.466, 0.406	1.268, 0.317	1.449, 0.269
		Median	6.25	7.63	7.13
		Q1, Q3	5.38, 7.63	6.63, 8.63	6.00, 8.13
		Min, Max	4.0, 9.2	4.9, 9.8	4.0, 9.8
		Observed			
		n	13	16	29
		Mean	5.57	6.38	6.01
		SD, SE	1.986, 0.551	2.175, 0.544	2.096, 0.389
		Median	5.63	6.19	6.00
		Q1, Q3	4.25, 7.13	5.50, 7.88	4.63, 7.50
		Min, Max	1.8, 8.8	1.9, 9.4	1.8, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	-0.89	-1.20	-1.06
		SD, SE	1.941, 0.538	1.761, 0.440	1.816, 0.337
		Median	-0.38	-0.81	-0.63
		Q1, Q3	-2.04, 0.00	-1.31, -0.25	-1.50, -0.13
		Min, Max	-4.5, 2.8	-6.8, 0.6	-6.8, 2.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.01 (0.545)	-0.95 (0.459)	
		95% CI	(-2.08, 0.05)	(-1.85, -0.05)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.06 (0.591)	
		95% CI		(-1.22, 1.10)	
		p-value		0.9163	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No		N_1	53	51	104
	Baseline	n	53	51	104
		Mean	6.81	6.72	6.76
		SD, SE	1.546, 0.212	1.731, 0.242	1.632, 0.160
		Median	7.13	7.25	7.13
		Q1, Q3	5.63, 7.75	5.13, 8.13	5.50, 8.00
		Min, Max	3.6, 9.9	2.8, 9.1	2.8, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	6.81	6.72	6.76
		SD, SE	1.546, 0.212	1.731, 0.242	1.632, 0.160
		Median	7.13	7.25	7.13
		Q1, Q3	5.63, 7.75	5.13, 8.13	5.50, 8.00
		Min, Max	3.6, 9.9	2.8, 9.1	2.8, 9.9
		Observed			
		n	53	51	104
		Mean	6.13	6.11	6.12
		SD, SE	1.789, 0.246	1.971, 0.276	1.871, 0.183
		Median	6.00	6.75	6.13
		Q1, Q3	4.88, 7.40	4.63, 7.75	4.75, 7.63
		Min, Max	2.3, 9.5	0.9, 8.6	0.9, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	-0.68	-0.60	-0.64
		SD, SE	1.703, 0.234	1.454, 0.204	1.579, 0.155
		Median	-0.50	-0.25	-0.38
		Q1, Q3	-1.75, 0.38	-1.50, 0.50	-1.75, 0.44
		Min, Max	-3.9, 4.8	-6.1, 2.8	-6.1, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.43 (0.291)	-0.40 (0.262)	
		95% CI	(-1.00, 0.14)	(-0.92, 0.11)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.02 (0.289)	
		95% CI		(-0.59, 0.54)	
		p-value		0.9369	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Baseline			
		n	52	51	103
		Mean	6.79	6.72	6.76
		SD, SE	1.556, 0.216	1.731, 0.242	1.637, 0.161
		Median	7.06	7.25	7.13
		Q1, Q3	5.56, 7.66	5.13, 8.13	5.50, 8.00
		Min, Max	3.6, 9.9	2.8, 9.1	2.8, 9.9
		Observed			
		n	52	51	103
		Mean	6.20	5.87	6.03
		SD, SE	2.004, 0.278	2.204, 0.309	2.102, 0.207
		Median	6.25	6.50	6.38
		Q1, Q3	4.63, 7.73	4.00, 7.75	4.38, 7.75
		Min, Max	1.0, 10.0	0.0, 9.0	0.0, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	52	51	103
		Mean	-0.60	-0.85	-0.72
		SD, SE	1.937, 0.269	1.869, 0.262	1.899, 0.187
		Median	-0.69	-0.46	-0.50
		Q1, Q3	-1.56, 0.29	-1.88, 0.38	-1.88, 0.33
		Min, Max	-6.4, 4.5	-7.0, 3.0	-7.0, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.37 (0.313)	-0.65 (0.298)	
		95% CI	(-0.98, 0.24)	(-1.23, -0.07)	
		LS Mean Difference (SE)		0.28 (0.354)	
		95% CI		(-0.42, 0.97)	
		p-value		0.4325	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes		N_1	38	32	70
	Baseline	n	38	32	70
		Mean	7.04	6.54	6.81
		SD, SE	1.493, 0.242	1.621, 0.287	1.562, 0.187
		Median	7.25	7.06	7.13
		Q1, Q3	5.88, 7.88	5.19, 7.63	5.63, 7.75
		Min, Max	3.8, 9.9	2.8, 9.0	2.8, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	7.04	6.54	6.81
		SD, SE	1.493, 0.242	1.621, 0.287	1.562, 0.187
		Median	7.25	7.06	7.13
		Q1, Q3	5.88, 7.88	5.19, 7.63	5.63, 7.75
		Min, Max	3.8, 9.9	2.8, 9.0	2.8, 9.9
		Observed			
		n	38	32	70
		Mean	6.15	5.82	6.00
		SD, SE	1.797, 0.291	2.176, 0.385	1.971, 0.236
		Median	6.00	6.50	6.13
		Q1, Q3	4.88, 7.38	3.75, 7.74	4.63, 7.63
		Min, Max	2.3, 9.5	0.9, 8.6	0.9, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	-0.88	-0.72	-0.81
		SD, SE	1.788, 0.290	1.801, 0.318	1.783, 0.213
		Median	-0.88	-0.25	-0.38
		Q1, Q3	-1.82, 0.13	-2.00, 0.50	-2.00, 0.13
		Min, Max	-4.0, 4.8	-6.1, 2.8	-6.1, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.22 (0.373)	-0.29 (0.275)	
		95% CI	(-0.95, 0.51)	(-0.83, 0.25)	
		LS Mean Difference (SE)		0.07 (0.427)	
		95% CI		(-0.76, 0.91)	
		p-value		0.8625	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	37	31	68
		Mean	7.02	6.49	6.78
		SD, SE	1.509, 0.248	1.626, 0.292	1.573, 0.191
		Median	7.13	7.00	7.13
		Q1, Q3	5.88, 7.88	5.13, 7.63	5.56, 7.75
		Min, Max	3.8, 9.9	2.8, 9.0	2.8, 9.9
		Observed			
		n	37	31	68
		Mean	6.29	5.65	6.00
		SD, SE	1.759, 0.289	2.288, 0.411	2.027, 0.246
		Median	6.25	6.00	6.25
		Q1, Q3	4.88, 7.25	3.63, 7.50	4.75, 7.50
		Min, Max	1.8, 10.0	0.0, 9.0	0.0, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	31	68
		Mean	-0.73	-0.84	-0.78
		SD, SE	1.756, 0.289	2.048, 0.368	1.881, 0.228
		Median	-0.63	-0.50	-0.63
		Q1, Q3	-1.63, 0.13	-1.88, 0.50	-1.81, 0.25
		Min, Max	-4.5, 4.5	-7.0, 3.0	-7.0, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.10 (0.392)	-0.39 (0.321)	
		95% CI	(-0.87, 0.67)	(-1.02, 0.24)	
		LS Mean Difference (SE)		0.29 (0.450)	
		95% CI		(-0.59, 1.17)	
		p-value		0.5154	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No		N_1	28	36	64
	Baseline	n	28	36	64
		Mean	6.34	7.29	6.87
		SD, SE	1.505, 0.284	1.630, 0.272	1.635, 0.204
		Median	6.54	7.94	7.00
		Q1, Q3	5.44, 7.38	6.45, 8.56	5.63, 8.13
		Min, Max	3.6, 9.8	3.8, 9.8	3.6, 9.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	6.34	7.29	6.87
		SD, SE	1.505, 0.284	1.630, 0.272	1.635, 0.204
		Median	6.54	7.94	7.00
		Q1, Q3	5.44, 7.38	6.45, 8.56	5.63, 8.13
		Min, Max	3.6, 9.8	3.8, 9.8	3.6, 9.8
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	5.76	6.57	6.22
		SD, SE	1.958, 0.370	1.800, 0.300	1.900, 0.237
		Median	5.63	6.94	6.25
		Q1, Q3	4.19, 7.51	5.81, 7.81	4.94, 7.75
		Min, Max	2.3, 9.5	1.1, 9.5	1.1, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.58	-0.72	-0.66
		SD, SE	1.635, 0.309	1.422, 0.237	1.508, 0.189
		Median	-0.19	-0.38	-0.38
		Q1, Q3	-1.54, 0.75	-1.08, 0.00	-1.29, 0.19
		Min, Max	-3.8, 1.9	-7.5, 0.8	-7.5, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.85 (0.455)	-0.74 (0.458)	
		95% CI	(-1.74, 0.04)	(-1.64, 0.15)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.11 (0.363)	
		95% CI		(-0.82, 0.60)	
		p-value		0.7696	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	6.34	7.29	6.87
		SD, SE	1.505, 0.284	1.630, 0.272	1.635, 0.204
		Median	6.54	7.94	7.00
		Q1, Q3	5.44, 7.38	6.45, 8.56	5.63, 8.13
		Min, Max	3.6, 9.8	3.8, 9.8	3.6, 9.8
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	5.78	6.28	6.06
		SD, SE	2.284, 0.432	2.094, 0.349	2.175, 0.272
		Median	5.56	6.81	6.31
		Q1, Q3	4.25, 8.13	4.19, 7.94	4.25, 8.06
		Min, Max	1.0, 9.4	1.9, 9.4	1.0, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.56	-1.01	-0.81
		SD, SE	2.160, 0.408	1.659, 0.277	1.892, 0.237
		Median	-0.69	-0.50	-0.50
		Q1, Q3	-1.60, 0.91	-1.69, -0.06	-1.69, 0.19
		Min, Max	-6.4, 3.9	-6.8, 1.3	-6.8, 3.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.83 (0.456)	-1.04 (0.460)	
		95% CI	(-1.72, 0.07)	(-1.94, -0.14)	
		LS Mean Difference (SE)		0.21 (0.442)	
		95% CI		(-0.66, 1.08)	
		p-value		0.6341	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High		N_1	29	37	66
	Baseline	n	29	37	66
		Mean	7.04	7.15	7.10
		SD, SE	1.379, 0.256	1.585, 0.261	1.488, 0.183
		Median	7.13	7.50	7.23
		Q1, Q3	5.88, 7.88	6.38, 8.25	6.00, 8.13
		Min, Max	4.6, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	7.04	7.15	7.10
		SD, SE	1.379, 0.256	1.585, 0.261	1.488, 0.183
		Median	7.13	7.50	7.23
		Q1, Q3	5.88, 7.88	6.38, 8.25	6.00, 8.13
		Min, Max	4.6, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	29	37	66
		Mean	6.22	6.33	6.28
		SD, SE	1.901, 0.353	2.205, 0.363	2.063, 0.254
		Median	6.00	7.25	6.81
		Q1, Q3	5.25, 7.63	5.75, 7.88	5.25, 7.88
		Min, Max	2.3, 9.5	0.9, 9.5	0.9, 9.5

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	-0.82	-0.81	-0.82
		SD, SE	1.530, 0.284	1.889, 0.311	1.728, 0.213
		Median	-0.75	-0.25	-0.38
		Q1, Q3	-1.75, 0.13	-1.50, 0.00	-1.63, 0.13
		Min, Max	-4.0, 1.9	-7.5, 2.8	-7.5, 2.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.35 (0.421)	-0.38 (0.363)	
		95% CI	(-1.18, 0.48)	(-1.09, 0.33)	
		LS Mean Difference (SE)		0.03 (0.402)	
		95% CI		(-0.76, 0.82)	
		p-value		0.9384	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	7.01	7.12	7.07
		SD, SE	1.397, 0.264	1.601, 0.267	1.504, 0.188
		Median	7.13	7.50	7.13
		Q1, Q3	5.75, 7.94	6.19, 8.31	5.94, 8.13
		Min, Max	4.6, 9.9	2.8, 9.8	2.8, 9.9
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	6.50	6.19	6.32
		SD, SE	1.838, 0.347	2.259, 0.377	2.075, 0.259
		Median	6.31	6.75	6.50
		Q1, Q3	5.25, 7.81	5.00, 7.81	5.00, 7.81
		Min, Max	1.8, 10.0	0.0, 9.4	0.0, 10.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.52	-0.93	-0.75
		SD, SE	1.602, 0.303	2.152, 0.359	1.928, 0.241
		Median	-0.50	-0.50	-0.50
		Q1, Q3	-1.06, 0.25	-1.69, 0.38	-1.38, 0.25
		Min, Max	-4.5, 2.8	-7.0, 3.0	-7.0, 3.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.10 (0.428)	-0.49 (0.386)	
		95% CI	(-0.94, 0.74)	(-1.25, 0.27)	
		LS Mean Difference (SE)		0.39 (0.414)	
		95% CI		(-0.42, 1.20)	
		p-value		0.3436	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low		N_1	36	30	66
	Baseline	n	36	30	66
		Mean	6.41	6.70	6.54
		SD, SE	1.532, 0.255	1.760, 0.321	1.633, 0.201
		Median	6.69	7.13	6.87
		Q1, Q3	5.31, 7.50	5.13, 8.13	5.13, 7.75
		Min, Max	3.6, 9.2	3.4, 9.0	3.4, 9.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	6.41	6.70	6.54
		SD, SE	1.532, 0.255	1.760, 0.321	1.633, 0.201
		Median	6.69	7.13	6.87
		Q1, Q3	5.31, 7.50	5.13, 8.13	5.13, 7.75
		Min, Max	3.6, 9.2	3.4, 9.0	3.4, 9.2
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	5.70	6.07	5.87
		SD, SE	1.752, 0.292	1.796, 0.328	1.768, 0.218
		Median	5.81	6.19	5.94
		Q1, Q3	4.25, 7.19	4.50, 7.50	4.25, 7.50
		Min, Max	2.3, 9.1	3.1, 8.6	2.3, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-0.71	-0.64	-0.68
		SD, SE	1.898, 0.316	1.198, 0.219	1.606, 0.198
		Median	-0.63	-0.44	-0.44
		Q1, Q3	-1.94, 0.75	-1.15, 0.38	-1.75, 0.63
		Min, Max	-3.9, 4.8	-3.0, 1.1	-3.9, 4.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.08 (0.255)	0.18 (0.232)	
		95% CI	(-0.42, 0.58)	(-0.28, 0.63)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.10 (0.341)	
		95% CI		(-0.77, 0.57)	
		p-value		0.7643	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	6.41	6.70	6.54
		SD, SE	1.532, 0.255	1.760, 0.321	1.633, 0.201
		Median	6.69	7.13	6.87
		Q1, Q3	5.31, 7.50	5.13, 8.13	5.13, 7.75
		Min, Max	3.6, 9.2	3.4, 9.0	3.4, 9.2
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	5.65	5.74	5.69
		SD, SE	2.019, 0.336	2.157, 0.394	2.067, 0.254
		Median	5.81	5.94	5.94
		Q1, Q3	4.25, 7.44	3.63, 7.75	4.13, 7.63
		Min, Max	1.0, 8.6	1.2, 8.8	1.0, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.1.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Worst Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-0.77	-0.96	-0.86
		SD, SE	2.185, 0.364	1.431, 0.261	1.869, 0.230
		Median	-0.88	-0.81	-0.88
		Q1, Q3	-1.99, 0.29	-1.88, 0.13	-1.88, 0.25
		Min, Max	-6.4, 4.5	-4.8, 1.3	-6.4, 4.5
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.02 (0.279)	-0.15 (0.254)	
		95% CI	(-0.52, 0.57)	(-0.65, 0.35)	
		LS Mean Difference (SE)		0.17 (0.410)	
		95% CI		(-0.63, 0.97)	
		p-value		0.6772	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Worst Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Worst Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_wf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6		N_1	27	17	44
	Baseline	n	27	17	44
		Mean	4.01	3.82	3.94
		SD, SE	1.711, 0.329	1.697, 0.412	1.688, 0.254
		Median	3.56	3.78	3.56
		Q1, Q3	2.78, 5.56	2.67, 5.11	2.78, 5.39
		Min, Max	0.7, 7.6	1.3, 6.8	0.7, 7.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	4.01	3.82	3.94
		SD, SE	1.711, 0.329	1.697, 0.412	1.688, 0.254
		Median	3.56	3.78	3.56
		Q1, Q3	2.78, 5.56	2.67, 5.11	2.78, 5.39
		Min, Max	0.7, 7.6	1.3, 6.8	0.7, 7.6
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	3.06	2.80	2.96
		SD, SE	1.947, 0.375	1.650, 0.400	1.822, 0.275
		Median	2.56	2.11	2.44
		Q1, Q3	1.33, 4.56	1.89, 3.22	1.56, 4.00
		Min, Max	0.3, 6.9	0.8, 6.9	0.3, 6.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-0.95	-1.03	-0.98
		SD, SE	1.784, 0.343	1.604, 0.389	1.698, 0.256
		Median	-0.67	-0.67	-0.67
		Q1, Q3	-1.78, -0.22	-1.89, 0.11	-1.78, 0.11
		Min, Max	-6.2, 2.1	-4.4, 1.1	-6.2, 2.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.57 (0.223)	0.47 (0.335)	
		95% CI	(0.14, 1.01)	(-0.19, 1.13)	
		LS Mean Difference (SE)		0.10 (0.452)	
		95% CI		(-0.78, 0.99)	
		p-value		0.8194	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	4.01	3.82	3.94
		SD, SE	1.711, 0.329	1.697, 0.412	1.688, 0.254
		Median	3.56	3.78	3.56
		Q1, Q3	2.78, 5.56	2.67, 5.11	2.78, 5.39
		Min, Max	0.7, 7.6	1.3, 6.8	0.7, 7.6
		Observed			
		n	27	17	44
		Mean	3.33	3.48	3.38
		SD, SE	1.813, 0.349	1.888, 0.458	1.822, 0.275
		Median	3.22	3.33	3.22
		Q1, Q3	2.00, 4.78	1.78, 5.00	2.00, 4.94
		Min, Max	0.0, 7.3	0.8, 6.3	0.0, 7.3

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	27	17	44
		Mean	-0.68	-0.35	-0.55
		SD, SE	1.719, 0.331	1.302, 0.316	1.564, 0.236
		Median	-0.67	-0.22	-0.50
		Q1, Q3	-1.56, 0.11	-1.11, 0.11	-1.39, 0.11
		Min, Max	-5.1, 3.3	-3.6, 1.7	-5.1, 3.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.84 (0.288)	1.15 (0.333)	
		95% CI	(0.28, 1.40)	(0.50, 1.80)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.31 (0.415)	
		95% CI		(-1.12, 0.50)	
		p-value		0.4562	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6		N_1	39	51	90
	Baseline	n	39	51	90
		Mean	5.45	5.89	5.70
		SD, SE	1.874, 0.300	1.894, 0.265	1.888, 0.199
		Median	5.44	5.89	5.67
		Q1, Q3	4.00, 6.89	4.44, 7.33	4.44, 7.11
		Min, Max	2.0, 9.0	1.2, 8.8	1.2, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	5.45	5.89	5.70
		SD, SE	1.874, 0.300	1.894, 0.265	1.888, 0.199
		Median	5.44	5.89	5.67
		Q1, Q3	4.00, 6.89	4.44, 7.33	4.44, 7.11
		Min, Max	2.0, 9.0	1.2, 8.8	1.2, 9.0
		Observed			
		n	39	51	90
		Mean	4.93	5.04	4.99
		SD, SE	2.259, 0.362	2.280, 0.319	2.259, 0.238
		Median	4.89	5.44	5.39
		Q1, Q3	3.56, 6.67	3.11, 6.78	3.22, 6.67
		Min, Max	1.1, 9.0	0.0, 8.8	0.0, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	-0.52	-0.85	-0.71
		SD, SE	1.538, 0.246	1.847, 0.259	1.718, 0.181
		Median	-0.33	-0.56	-0.56
		Q1, Q3	-1.44, 0.78	-1.44, 0.33	-1.44, 0.44
		Min, Max	-3.7, 3.7	-7.9, 2.8	-7.9, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.16 (0.373)	-0.10 (0.311)	
		95% CI	(-0.57, 0.90)	(-0.70, 0.51)	
		LS Mean Difference (SE)		0.26 (0.337)	
		95% CI		(-0.40, 0.92)	
		p-value		0.4412	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	38	50	88
		Mean	5.39	5.84	5.64
		SD, SE	1.863, 0.302	1.875, 0.265	1.872, 0.200
		Median	5.39	5.83	5.67
		Q1, Q3	4.00, 6.56	4.44, 7.33	4.33, 7.11
		Min, Max	2.0, 9.0	1.2, 8.8	1.2, 9.0
		Observed			
		n	38	50	88
		Mean	4.82	5.08	4.97
		SD, SE	2.493, 0.404	2.308, 0.326	2.379, 0.254
		Median	4.72	5.56	5.28
		Q1, Q3	2.89, 6.78	3.44, 6.89	3.00, 6.83
		Min, Max	0.0, 9.1	0.3, 9.4	0.0, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.1
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	38	50	88
		Mean	-0.57	-0.75	-0.67
		SD, SE	1.760, 0.286	1.955, 0.276	1.865, 0.199
		Median	-0.33	-0.89	-0.61
		Q1, Q3	-1.44, 0.44	-2.00, 0.33	-1.83, 0.44
		Min, Max	-5.0, 2.9	-6.8, 4.0	-6.8, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.07 (0.400)	-0.02 (0.340)	
		95% CI	(-0.71, 0.86)	(-0.68, 0.65)	
		LS Mean Difference (SE)		0.09 (0.379)	
		95% CI		(-0.66, 0.83)	
		p-value		0.8199	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6		N_1	49	48	97
	Baseline	n	49	48	97
		Mean	4.27	4.70	4.48
		SD, SE	1.679, 0.240	1.898, 0.274	1.794, 0.182
		Median	4.00	4.78	4.44
		Q1, Q3	2.89, 5.44	3.39, 6.00	3.11, 5.78
		Min, Max	0.7, 8.8	1.2, 8.1	0.7, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	4.27	4.70	4.48
		SD, SE	1.679, 0.240	1.898, 0.274	1.794, 0.182
		Median	4.00	4.78	4.44
		Q1, Q3	2.89, 5.44	3.39, 6.00	3.11, 5.78
		Min, Max	0.7, 8.8	1.2, 8.1	0.7, 8.8
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	3.55	3.83	3.69
		SD, SE	2.116, 0.302	2.183, 0.315	2.143, 0.218
		Median	3.22	3.22	3.22
		Q1, Q3	1.89, 4.89	2.00, 5.67	2.00, 5.44
		Min, Max	0.3, 9.0	0.0, 8.8	0.0, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-0.72	-0.87	-0.79
		SD, SE	1.726, 0.247	1.604, 0.232	1.660, 0.169
		Median	-0.44	-0.61	-0.44
		Q1, Q3	-1.67, 0.33	-1.78, 0.50	-1.78, 0.44
		Min, Max	-6.2, 3.7	-4.4, 1.6	-6.2, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.29 (0.308)	-0.33 (0.275)	
		95% CI	(-0.89, 0.32)	(-0.86, 0.21)	
		LS Mean Difference (SE)		0.04 (0.319)	
		95% CI		(-0.59, 0.67)	
		p-value		0.9012	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	4.27	4.70	4.48
		SD, SE	1.679, 0.240	1.898, 0.274	1.794, 0.182
		Median	4.00	4.78	4.44
		Q1, Q3	2.89, 5.44	3.39, 6.00	3.11, 5.78
		Min, Max	0.7, 8.8	1.2, 8.1	0.7, 8.8
		Observed			
		n	49	48	97
		Mean	3.56	4.08	3.82
		SD, SE	1.962, 0.280	2.165, 0.312	2.070, 0.210
		Median	3.22	4.33	3.78
		Q1, Q3	2.22, 4.78	2.28, 5.67	2.22, 5.44
		Min, Max	0.0, 8.2	0.3, 9.4	0.0, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	49	48	97
		Mean	-0.71	-0.62	-0.67
		SD, SE	1.723, 0.246	1.633, 0.236	1.671, 0.170
		Median	-0.67	-0.67	-0.67
		Q1, Q3	-1.56, 0.22	-1.78, 0.22	-1.67, 0.22
		Min, Max	-5.1, 3.3	-4.3, 4.0	-5.1, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.28 (0.307)	-0.08 (0.277)	
		95% CI	(-0.88, 0.32)	(-0.62, 0.46)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.20 (0.313)	
		95% CI		(-0.81, 0.42)	
		p-value		0.5292	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6		N_1	17	20	37
	Baseline	n	17	20	37
		Mean	6.55	7.00	6.79
		SD, SE	1.625, 0.394	1.374, 0.307	1.491, 0.245
		Median	6.56	7.17	7.00
		Q1, Q3	5.67, 7.67	6.17, 8.17	5.67, 7.89
		Min, Max	2.8, 9.0	4.1, 8.8	2.8, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	6.55	7.00	6.79
		SD, SE	1.625, 0.394	1.374, 0.307	1.491, 0.245
		Median	6.56	7.17	7.00
		Q1, Q3	5.67, 7.67	6.17, 8.17	5.67, 7.89
		Min, Max	2.8, 9.0	4.1, 8.8	2.8, 9.0
		Observed			
		n	17	20	37
		Mean	5.92	6.03	5.98
		SD, SE	1.977, 0.480	1.991, 0.445	1.958, 0.322
		Median	6.44	6.50	6.44
		Q1, Q3	5.00, 7.44	5.17, 7.33	5.00, 7.44
		Min, Max	1.3, 8.2	0.9, 8.6	0.9, 8.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Change from Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	-0.63	-0.97	-0.81
		SD, SE	1.424, 0.345	2.187, 0.489	1.860, 0.306
		Median	-0.56	-0.61	-0.56
		Q1, Q3	-1.33, 0.33	-1.39, 0.11	-1.33, 0.22
		Min, Max	-3.7, 1.1	-7.9, 2.8	-7.9, 2.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.36 (0.453)	-0.57 (0.191)	
		95% CI	(-1.25, 0.52)	(-0.95, -0.20)	
		LS Mean Difference (SE)		0.21 (0.557)	
		95% CI		(-0.88, 1.30)	
		p-value		0.7054	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	16	19	35
		Mean	6.48	6.92	6.72
		SD, SE	1.652, 0.413	1.360, 0.312	1.494, 0.253
		Median	6.50	7.11	7.00
		Q1, Q3	5.67, 7.63	5.56, 8.00	5.67, 7.89
		Min, Max	2.8, 9.0	4.1, 8.8	2.8, 9.0
		Observed			
		n	16	19	35
		Mean	6.15	6.19	6.17
		SD, SE	2.382, 0.596	1.967, 0.451	2.134, 0.361
		Median	6.61	6.89	6.78
		Q1, Q3	4.89, 8.00	4.00, 7.78	4.67, 7.78
		Min, Max	1.0, 9.1	2.0, 8.7	1.0, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.2
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Change from Baseline			
		n	16	19	35
		Mean	-0.32	-0.73	-0.54
		SD, SE	1.777, 0.444	2.249, 0.516	2.028, 0.343
		Median	0.28	-0.44	-0.22
		Q1, Q3	-1.06, 1.00	-1.78, 0.44	-1.67, 0.89
		Min, Max	-4.0, 2.0	-6.8, 3.1	-6.8, 3.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.19 (0.543)	-0.39 (0.203)	
		95% CI	(-1.25, 0.87)	(-0.78, 0.01)	
		LS Mean Difference (SE)		0.20 (0.635)	
		95% CI		(-1.05, 1.44)	
		p-value		0.7551	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU		N_1	58	58	116
	Baseline	n	58	58	116
		Mean	4.93	5.56	5.24
		SD, SE	2.016, 0.265	1.993, 0.262	2.020, 0.188
		Median	4.89	5.56	5.39
		Q1, Q3	3.00, 6.33	4.22, 7.11	3.56, 6.94
		Min, Max	0.7, 9.0	1.2, 8.8	0.7, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	4.93	5.56	5.24
		SD, SE	2.016, 0.265	1.993, 0.262	2.020, 0.188
		Median	4.89	5.56	5.39
		Q1, Q3	3.00, 6.33	4.22, 7.11	3.56, 6.94
		Min, Max	0.7, 9.0	1.2, 8.8	0.7, 9.0
		Observed			
		n	58	58	116
		Mean	4.16	4.49	4.32
		SD, SE	2.317, 0.304	2.377, 0.312	2.343, 0.218
		Median	4.00	4.94	4.22
		Q1, Q3	2.11, 6.11	2.11, 6.56	2.11, 6.44
		Min, Max	0.3, 8.8	0.0, 8.8	0.0, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Change from Baseline			
		n	58	58	116
		Mean	-0.78	-1.07	-0.92
		SD, SE	1.631, 0.214	1.812, 0.238	1.723, 0.160
		Median	-0.44	-0.67	-0.56
		Q1, Q3	-1.78, 0.33	-1.89, 0.11	-1.78, 0.18
		Min, Max	-6.2, 2.1	-7.9, 2.8	-7.9, 2.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.70 (0.211)	-0.84 (0.245)	
		95% CI	(-1.11, -0.29)	(-1.32, -0.36)	
		LS Mean Difference (SE)		0.14 (0.306)	
		95% CI		(-0.46, 0.74)	
		p-value		0.6553	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Baseline			
		n	57	57	114
		Mean	4.89	5.50	5.19
		SD, SE	2.000, 0.265	1.969, 0.261	2.000, 0.187
		Median	4.78	5.56	5.33
		Q1, Q3	3.00, 6.33	4.22, 7.00	3.56, 6.89
		Min, Max	0.7, 9.0	1.2, 8.8	0.7, 9.0
		Observed			
		n	57	57	114
		Mean	4.26	4.69	4.47
		SD, SE	2.399, 0.318	2.350, 0.311	2.374, 0.222
		Median	4.67	5.11	4.67
		Q1, Q3	2.56, 5.67	2.56, 6.33	2.56, 6.22
		Min, Max	0.0, 9.1	0.3, 9.4	0.0, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Change from Baseline			
		n	57	57	114
		Mean	-0.63	-0.81	-0.72
		SD, SE	1.773, 0.235	1.747, 0.231	1.755, 0.164
		Median	-0.56	-0.78	-0.61
		Q1, Q3	-1.78, 0.44	-1.89, 0.22	-1.89, 0.33
		Min, Max	-5.1, 3.3	-6.8, 3.1	-6.8, 3.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.58 (0.236)	-0.59 (0.243)	
		95% CI	(-1.04, -0.12)	(-1.07, -0.12)	
		LS Mean Difference (SE)		0.01 (0.312)	
		95% CI		(-0.60, 0.63)	
		p-value		0.9627	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia		N_1	8	10	18
	Baseline	n	8	10	18
		Mean	4.32	4.32	4.32
		SD, SE	1.093, 0.386	2.127, 0.673	1.699, 0.401
		Median	4.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.39, 5.33	2.33, 6.67	3.22, 5.33
		Min, Max	3.1, 6.0	1.4, 7.3	1.4, 7.3

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	4.32	4.32	4.32
		SD, SE	1.093, 0.386	2.127, 0.673	1.699, 0.401
		Median	4.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.39, 5.33	2.33, 6.67	3.22, 5.33
		Min, Max	3.1, 6.0	1.4, 7.3	1.4, 7.3
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	4.21	4.42	4.33
		SD, SE	2.451, 0.867	2.247, 0.710	2.271, 0.535
		Median	3.28	4.11	3.78
		Q1, Q3	2.44, 5.67	2.56, 6.11	2.44, 6.11
		Min, Max	1.9, 9.0	1.6, 8.6	1.6, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	-0.11	0.10	0.01
		SD, SE	1.721, 0.609	1.210, 0.383	1.417, 0.334
		Median	-0.56	0.00	-0.28
		Q1, Q3	-1.33, 0.44	-1.11, 1.44	-1.22, 1.11
		Min, Max	-1.7, 3.7	-1.4, 1.6	-1.7, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.66 (0.735)	0.62 (0.432)	
		95% CI	(-0.79, 2.10)	(-0.23, 1.46)	
		LS Mean Difference (SE)		0.04 (0.717)	
		95% CI		(-1.37, 1.45)	
		p-value		0.9554	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	4.32	4.32	4.32
		SD, SE	1.093, 0.386	2.127, 0.673	1.699, 0.401
		Median	4.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.39, 5.33	2.33, 6.67	3.22, 5.33
		Min, Max	3.1, 6.0	1.4, 7.3	1.4, 7.3
		Observed			
		n	8	10	18
		Mean	3.81	4.59	4.24
		SD, SE	1.966, 0.695	2.148, 0.679	2.048, 0.483
		Median	3.22	4.61	3.89
		Q1, Q3	2.50, 4.33	3.00, 5.67	2.56, 5.22
		Min, Max	2.1, 8.2	1.6, 8.2	1.6, 8.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.3
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Change from Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	-0.51	0.27	-0.08
		SD, SE	1.488, 0.526	1.993, 0.630	1.781, 0.420
		Median	-1.06	0.39	-0.28
		Q1, Q3	-1.50, -0.17	-1.11, 1.22	-1.44, 1.11
		Min, Max	-1.6, 2.9	-3.3, 4.0	-3.3, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.25 (0.709)	0.78 (0.481)	
		95% CI	(-1.14, 1.64)	(-0.16, 1.73)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.53 (0.616)	
		95% CI		(-1.74, 0.68)	
		p-value		0.3904	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male		N_1	23	24	47
	Baseline	n	23	24	47
		Mean	4.18	4.85	4.52
		SD, SE	1.946, 0.406	2.182, 0.445	2.075, 0.303
		Median	3.56	4.61	4.00
		Q1, Q3	2.89, 5.67	3.39, 6.72	2.89, 6.00
		Min, Max	0.7, 8.8	1.2, 8.6	0.7, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	4.18	4.85	4.52
		SD, SE	1.946, 0.406	2.182, 0.445	2.075, 0.303
		Median	3.56	4.61	4.00
		Q1, Q3	2.89, 5.67	3.39, 6.72	2.89, 6.00
		Min, Max	0.7, 8.8	1.2, 8.6	0.7, 8.8
		Observed			
		n	23	24	47
		Mean	3.91	3.93	3.92
		SD, SE	2.560, 0.534	2.305, 0.471	2.406, 0.351
		Median	3.67	3.56	3.67
		Q1, Q3	1.33, 6.44	2.00, 6.22	2.00, 6.33
		Min, Max	0.3, 9.0	0.0, 7.7	0.0, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Change from Baseline			
		n	23	24	47
		Mean	-0.27	-0.92	-0.60
		SD, SE	1.401, 0.292	1.457, 0.297	1.451, 0.212
		Median	-0.33	-1.06	-0.56
		Q1, Q3	-1.56, 0.78	-1.72, 0.11	-1.56, 0.44
		Min, Max	-2.7, 3.7	-4.4, 1.6	-4.4, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.53 (0.483)	-0.05 (0.373)	
		95% CI	(-0.42, 1.48)	(-0.78, 0.68)	
		LS Mean Difference (SE)		0.58 (0.395)	
		95% CI		(-0.19, 1.36)	
		p-value		0.1395	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	4.18	4.69	4.43
		SD, SE	1.946, 0.406	2.079, 0.434	2.008, 0.296
		Median	3.56	4.33	4.00
		Q1, Q3	2.89, 5.67	3.33, 6.67	2.89, 5.89
		Min, Max	0.7, 8.8	1.2, 8.3	0.7, 8.8
		Observed			
		n	23	23	46
		Mean	3.62	3.78	3.70
		SD, SE	2.340, 0.488	2.016, 0.420	2.161, 0.319
		Median	3.22	3.78	3.44
		Q1, Q3	2.00, 5.11	2.44, 5.67	2.00, 5.22
		Min, Max	0.0, 8.4	0.3, 7.0	0.0, 8.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	-0.56	-0.90	-0.73
		SD, SE	1.920, 0.400	1.448, 0.302	1.690, 0.249
		Median	-0.78	-1.00	-0.89
		Q1, Q3	-1.44, 0.00	-1.78, 0.00	-1.44, 0.00
		Min, Max	-5.1, 3.3	-3.6, 1.7	-5.1, 3.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.24 (0.520)	-0.07 (0.426)	
		95% CI	(-0.78, 1.26)	(-0.91, 0.76)	
		LS Mean Difference (SE)		0.32 (0.449)	
		95% CI		(-0.57, 1.20)	
		p-value		0.4834	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female		N_1	43	44	87
	Baseline	n	43	44	87
		Mean	5.22	5.66	5.44
		SD, SE	1.845, 0.281	1.930, 0.291	1.890, 0.203
		Median	5.33	5.72	5.56
		Q1, Q3	3.56, 6.44	4.39, 7.11	4.11, 7.00
		Min, Max	2.0, 9.0	1.4, 8.8	1.4, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	5.22	5.66	5.44
		SD, SE	1.845, 0.281	1.930, 0.291	1.890, 0.203
		Median	5.33	5.72	5.56
		Q1, Q3	3.56, 6.44	4.39, 7.11	4.11, 7.00
		Min, Max	2.0, 9.0	1.4, 8.8	1.4, 9.0
		Observed			
		n	43	44	87
		Mean	4.30	4.78	4.54
		SD, SE	2.192, 0.334	2.334, 0.352	2.264, 0.243
		Median	4.56	5.06	4.89
		Q1, Q3	2.33, 6.11	2.56, 6.67	2.44, 6.56
		Min, Max	0.9, 8.2	0.9, 8.8	0.9, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Change from Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	-0.92	-0.89	-0.91
		SD, SE	1.732, 0.264	1.948, 0.294	1.834, 0.197
		Median	-0.67	-0.56	-0.56
		Q1, Q3	-1.78, 0.14	-1.72, 0.39	-1.78, 0.22
		Min, Max	-6.2, 2.1	-7.9, 2.8	-7.9, 2.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.49 (0.305)	-0.33 (0.294)	
		95% CI	(-1.09, 0.11)	(-0.91, 0.25)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.16 (0.365)	
		95% CI		(-0.87, 0.56)	
		p-value		0.6636	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	5.17	5.66	5.42
		SD, SE	1.827, 0.282	1.930, 0.291	1.886, 0.203
		Median	5.28	5.72	5.56
		Q1, Q3	3.56, 6.33	4.39, 7.11	4.11, 7.00
		Min, Max	2.0, 9.0	1.4, 8.8	1.4, 9.0
		Observed			
		n	42	44	86
		Mean	4.52	5.14	4.84
		SD, SE	2.308, 0.356	2.330, 0.351	2.327, 0.251
		Median	4.67	5.56	5.06
		Q1, Q3	2.56, 5.78	3.06, 6.83	2.56, 6.44
		Min, Max	0.0, 9.1	1.0, 9.4	0.0, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.4
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	-0.65	-0.52	-0.58
		SD, SE	1.642, 0.253	1.977, 0.298	1.812, 0.195
		Median	-0.50	-0.22	-0.33
		Q1, Q3	-1.78, 0.44	-1.78, 0.39	-1.78, 0.44
		Min, Max	-5.0, 2.0	-6.8, 4.0	-6.8, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.25 (0.325)	0.04 (0.313)	
		95% CI	(-0.88, 0.39)	(-0.58, 0.65)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.29 (0.362)	
		95% CI		(-0.99, 0.42)	
		p-value		0.4306	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White		N_1	53	55	108
	Baseline	n	53	55	108
		Mean	4.83	5.53	5.18
		SD, SE	2.013, 0.277	2.001, 0.270	2.028, 0.195
		Median	4.44	5.56	5.33
		Q1, Q3	3.00, 6.33	4.11, 7.11	3.50, 6.89
		Min, Max	0.7, 9.0	1.2, 8.8	0.7, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	4.83	5.53	5.18
		SD, SE	2.013, 0.277	2.001, 0.270	2.028, 0.195
		Median	4.44	5.56	5.33
		Q1, Q3	3.00, 6.33	4.11, 7.11	3.50, 6.89
		Min, Max	0.7, 9.0	1.2, 8.8	0.7, 9.0
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	4.01	4.53	4.27
		SD, SE	2.326, 0.319	2.392, 0.323	2.363, 0.227
		Median	3.78	5.00	4.11
		Q1, Q3	2.11, 6.00	2.11, 6.56	2.11, 6.44
		Min, Max	0.3, 8.8	0.0, 8.8	0.0, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	-0.83	-1.00	-0.91
		SD, SE	1.638, 0.225	1.832, 0.247	1.733, 0.167
		Median	-0.56	-0.56	-0.56
		Q1, Q3	-1.78, 0.14	-1.78, 0.11	-1.78, 0.13
		Min, Max	-6.2, 2.1	-7.9, 2.8	-7.9, 2.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.75 (0.223)	-0.77 (0.255)	
		95% CI	(-1.19, -0.32)	(-1.27, -0.27)	
		LS Mean Difference (SE)		0.01 (0.316)	
		95% CI		(-0.61, 0.63)	
		p-value		0.9658	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	4.83	5.53	5.18
		SD, SE	2.013, 0.277	2.001, 0.270	2.028, 0.195
		Median	4.44	5.56	5.33
		Q1, Q3	3.00, 6.33	4.11, 7.11	3.50, 6.89
		Min, Max	0.7, 9.0	1.2, 8.8	0.7, 9.0
		Observed			
		n	53	55	108
		Mean	4.15	4.73	4.44
		SD, SE	2.299, 0.316	2.368, 0.319	2.342, 0.225
		Median	4.56	5.22	4.67
		Q1, Q3	2.56, 5.56	2.56, 6.44	2.56, 6.06
		Min, Max	0.0, 9.1	0.3, 9.4	0.0, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Change from Baseline			
		n	53	55	108
		Mean	-0.68	-0.80	-0.74
		SD, SE	1.784, 0.245	1.762, 0.238	1.765, 0.170
		Median	-0.56	-0.78	-0.67
		Q1, Q3	-1.78, 0.44	-1.89, 0.22	-1.83, 0.33
		Min, Max	-5.1, 3.3	-6.8, 3.1	-6.8, 3.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.61 (0.244)	-0.56 (0.250)	
		95% CI	(-1.09, -0.13)	(-1.06, -0.07)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.05 (0.319)	
		95% CI		(-0.67, 0.58)	
		p-value		0.8819	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White		N_1	13	13	26
	Baseline	n	13	13	26
		Mean	4.97	4.74	4.85
		SD, SE	1.625, 0.451	2.183, 0.605	1.889, 0.371
		Median	5.33	4.67	4.78
		Q1, Q3	3.56, 6.22	3.22, 6.67	3.22, 6.44
		Min, Max	2.8, 7.7	1.4, 8.6	1.4, 8.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	4.97	4.74	4.85
		SD, SE	1.625, 0.451	2.183, 0.605	1.889, 0.371
		Median	5.33	4.67	4.78
		Q1, Q3	3.56, 6.22	3.22, 6.67	3.22, 6.44
		Min, Max	2.8, 7.7	1.4, 8.6	1.4, 8.6
		Observed			
		n	13	13	26
		Mean	4.80	4.26	4.53
		SD, SE	2.241, 0.622	2.195, 0.609	2.190, 0.430
		Median	4.56	3.89	4.11
		Q1, Q3	2.89, 6.44	2.56, 6.11	2.56, 6.33
		Min, Max	1.9, 9.0	1.6, 8.6	1.6, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	-0.17	-0.47	-0.32
		SD, SE	1.623, 0.450	1.525, 0.423	1.550, 0.304
		Median	-0.11	-0.78	-0.28
		Q1, Q3	-1.22, 0.44	-1.44, 1.11	-1.44, 0.78
		Min, Max	-3.1, 3.7	-3.0, 1.6	-3.1, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.55 (0.465)	0.01 (0.375)	
		95% CI	(-0.36, 1.46)	(-0.73, 0.74)	
		LS Mean Difference (SE)		0.55 (0.528)	
		95% CI		(-0.49, 1.58)	
		p-value		0.3008	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	4.75	4.42	4.58
		SD, SE	1.472, 0.425	1.939, 0.560	1.692, 0.345
		Median	4.72	4.33	4.39
		Q1, Q3	3.39, 6.11	2.78, 5.89	3.22, 6.11
		Min, Max	2.8, 7.0	1.4, 7.3	1.4, 7.3
		Observed			
		n	12	12	24
		Mean	4.44	4.44	4.44
		SD, SE	2.613, 0.754	2.070, 0.597	2.305, 0.471
		Median	3.72	4.56	4.11
		Q1, Q3	2.50, 6.94	2.61, 5.44	2.50, 6.11
		Min, Max	0.4, 8.4	1.6, 8.2	0.4, 8.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.5
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Change from Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	-0.31	0.02	-0.15
		SD, SE	1.503, 0.434	1.964, 0.567	1.719, 0.351
		Median	-0.67	0.06	-0.11
		Q1, Q3	-1.50, 0.61	-1.28, 1.17	-1.44, 1.00
		Min, Max	-2.3, 2.9	-3.3, 4.0	-3.3, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.26 (0.553)	0.37 (0.446)	
		95% CI	(-0.82, 1.34)	(-0.51, 1.24)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.10 (0.590)	
		95% CI		(-1.26, 1.05)	
		p-value		0.8596	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years		N_1	36	31	67
	Baseline	n	36	31	67
		Mean	5.00	5.71	5.33
		SD, SE	2.101, 0.350	1.896, 0.341	2.026, 0.247
		Median	4.61	5.89	5.33
		Q1, Q3	2.89, 6.50	4.22, 7.22	3.44, 7.00
		Min, Max	2.0, 9.0	1.2, 8.6	1.2, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	5.00	5.71	5.33
		SD, SE	2.101, 0.350	1.896, 0.341	2.026, 0.247
		Median	4.61	5.89	5.33
		Q1, Q3	2.89, 6.50	4.22, 7.22	3.44, 7.00
		Min, Max	2.0, 9.0	1.2, 8.6	1.2, 9.0
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	4.40	5.18	4.76
		SD, SE	2.462, 0.410	2.263, 0.406	2.386, 0.292
		Median	3.89	6.11	5.00
		Q1, Q3	2.39, 6.50	3.11, 6.89	2.56, 6.78
		Min, Max	0.7, 9.0	0.8, 8.2	0.7, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	-0.60	-0.53	-0.57
		SD, SE	1.601, 0.267	1.448, 0.260	1.521, 0.186
		Median	-0.50	-0.44	-0.44
		Q1, Q3	-1.39, 0.28	-1.11, 0.11	-1.33, 0.22
		Min, Max	-6.2, 3.7	-4.4, 2.8	-6.2, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.20 (0.402)	-0.07 (0.386)	
		95% CI	(-0.99, 0.59)	(-0.83, 0.69)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.13 (0.374)	
		95% CI		(-0.86, 0.60)	
		p-value		0.7293	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	5.00	5.71	5.33
		SD, SE	2.101, 0.350	1.896, 0.341	2.026, 0.247
		Median	4.61	5.89	5.33
		Q1, Q3	2.89, 6.50	4.22, 7.22	3.44, 7.00
		Min, Max	2.0, 9.0	1.2, 8.6	1.2, 9.0
		Observed			
		n	36	31	67
		Mean	4.31	5.30	4.77
		SD, SE	2.493, 0.415	2.080, 0.374	2.347, 0.287
		Median	4.33	5.67	5.11
		Q1, Q3	2.56, 6.50	3.56, 6.89	2.78, 6.78
		Min, Max	0.0, 8.9	1.2, 8.7	0.0, 8.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	-0.69	-0.41	-0.56
		SD, SE	1.529, 0.255	1.446, 0.260	1.486, 0.182
		Median	-0.67	-0.44	-0.56
		Q1, Q3	-1.78, 0.39	-1.44, 0.33	-1.56, 0.33
		Min, Max	-4.0, 2.9	-3.3, 3.1	-4.0, 3.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.28 (0.411)	0.05 (0.405)	
		95% CI	(-1.09, 0.52)	(-0.74, 0.85)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.34 (0.356)	
		95% CI		(-1.03, 0.36)	
		p-value		0.3424	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years		N_1	30	37	67
	Baseline	n	30	37	67
		Mean	4.69	5.09	4.91
		SD, SE	1.726, 0.315	2.145, 0.353	1.964, 0.240
		Median	4.72	4.89	4.89
		Q1, Q3	3.33, 5.67	3.67, 7.00	3.44, 6.33
		Min, Max	0.7, 7.7	1.3, 8.8	0.7, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	4.69	5.09	4.91
		SD, SE	1.726, 0.315	2.145, 0.353	1.964, 0.240
		Median	4.72	4.89	4.89
		Q1, Q3	3.33, 5.67	3.67, 7.00	3.44, 6.33
		Min, Max	0.7, 7.7	1.3, 8.8	0.7, 8.8
		Observed			
		n	30	37	67
		Mean	3.88	3.89	3.88
		SD, SE	2.130, 0.389	2.272, 0.373	2.193, 0.268
		Median	3.83	3.22	3.67
		Q1, Q3	2.11, 5.44	2.00, 5.44	2.00, 5.44
		Min, Max	0.3, 7.9	0.0, 8.8	0.0, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Change from Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	-0.81	-1.20	-1.03
		SD, SE	1.713, 0.313	1.984, 0.326	1.864, 0.228
		Median	-0.44	-1.11	-1.00
		Q1, Q3	-2.33, 0.78	-2.22, 0.44	-2.22, 0.56
		Min, Max	-4.8, 2.1	-7.9, 1.4	-7.9, 2.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.01 (0.428)	-0.29 (0.349)	
		95% CI	(-0.83, 0.85)	(-0.98, 0.39)	
		LS Mean Difference (SE)		0.30 (0.406)	
		95% CI		(-0.49, 1.10)	
		p-value		0.4569	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	4.58	4.99	4.81
		SD, SE	1.661, 0.308	2.092, 0.349	1.909, 0.237
		Median	4.44	4.89	4.89
		Q1, Q3	3.33, 5.67	3.56, 6.89	3.44, 6.11
		Min, Max	0.7, 7.7	1.3, 8.8	0.7, 8.8
		Observed			
		n	29	36	65
		Mean	4.06	4.14	4.10
		SD, SE	2.174, 0.404	2.381, 0.397	2.274, 0.282
		Median	4.56	3.83	4.22
		Q1, Q3	2.44, 5.33	2.00, 5.89	2.22, 5.56
		Min, Max	0.0, 9.1	0.3, 9.4	0.0, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.6
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Change from Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	-0.53	-0.85	-0.71
		SD, SE	1.977, 0.367	2.074, 0.346	2.022, 0.251
		Median	-0.56	-0.83	-0.56
		Q1, Q3	-1.44, 0.56	-2.11, 0.17	-1.78, 0.44
		Min, Max	-5.1, 3.3	-6.8, 4.0	-6.8, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.24 (0.474)	0.03 (0.355)	
		95% CI	(-0.69, 1.16)	(-0.67, 0.72)	
		LS Mean Difference (SE)		0.21 (0.453)	
		95% CI		(-0.68, 1.10)	
		p-value		0.6429	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5		N_1	41	39	80
	Baseline	n	41	39	80
		Mean	4.68	4.64	4.66
		SD, SE	1.870, 0.292	1.964, 0.315	1.904, 0.213
		Median	4.44	4.44	4.44
		Q1, Q3	3.00, 6.00	3.33, 6.44	3.17, 6.00
		Min, Max	2.1, 9.0	1.2, 8.1	1.2, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	4.68	4.64	4.66
		SD, SE	1.870, 0.292	1.964, 0.315	1.904, 0.213
		Median	4.44	4.44	4.44
		Q1, Q3	3.00, 6.00	3.33, 6.44	3.17, 6.00
		Min, Max	2.1, 9.0	1.2, 8.1	1.2, 9.0
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	3.92	4.02	3.96
		SD, SE	2.100, 0.328	2.059, 0.330	2.068, 0.231
		Median	3.67	4.00	3.72
		Q1, Q3	2.44, 5.44	2.11, 5.89	2.11, 5.61
		Min, Max	0.7, 8.8	0.0, 7.4	0.0, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	-0.77	-0.62	-0.70
		SD, SE	1.453, 0.227	1.569, 0.251	1.503, 0.168
		Median	-0.67	-0.44	-0.56
		Q1, Q3	-1.67, 0.14	-1.67, 0.56	-1.67, 0.39
		Min, Max	-4.8, 2.1	-4.4, 2.8	-4.8, 2.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.12 (0.269)	0.02 (0.268)	
		95% CI	(-0.65, 0.41)	(-0.50, 0.55)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.14 (0.305)	
		95% CI		(-0.74, 0.45)	
		p-value		0.6349	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	4.68	4.64	4.66
		SD, SE	1.870, 0.292	1.964, 0.315	1.904, 0.213
		Median	4.44	4.44	4.44
		Q1, Q3	3.00, 6.00	3.33, 6.44	3.17, 6.00
		Min, Max	2.1, 9.0	1.2, 8.1	1.2, 9.0
		Observed			
		n	41	39	80
		Mean	3.97	4.43	4.19
		SD, SE	2.102, 0.328	2.194, 0.351	2.146, 0.240
		Median	4.22	5.00	4.44
		Q1, Q3	2.56, 5.11	2.44, 6.11	2.56, 5.78
		Min, Max	0.0, 9.1	0.3, 8.7	0.0, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	41	39	80
		Mean	-0.71	-0.21	-0.47
		SD, SE	1.763, 0.275	1.658, 0.266	1.720, 0.192
		Median	-0.67	-0.11	-0.39
		Q1, Q3	-1.78, 0.33	-1.11, 0.67	-1.50, 0.39
		Min, Max	-5.0, 3.3	-3.6, 4.0	-5.0, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.07 (0.317)	0.43 (0.308)	
		95% CI	(-0.69, 0.55)	(-0.17, 1.04)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.50 (0.340)	
		95% CI		(-1.17, 0.16)	
		p-value		0.1396	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5		N_1	25	29	54
	Baseline	n	25	29	54
		Mean	5.15	6.36	5.80
		SD, SE	2.034, 0.407	1.735, 0.322	1.958, 0.266
		Median	5.22	6.89	5.83
		Q1, Q3	3.89, 7.00	5.44, 7.67	4.22, 7.33
		Min, Max	0.7, 8.4	2.8, 8.8	0.7, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	5.15	6.36	5.80
		SD, SE	2.034, 0.407	1.735, 0.322	1.958, 0.266
		Median	5.22	6.89	5.83
		Q1, Q3	3.89, 7.00	5.44, 7.67	4.22, 7.33
		Min, Max	0.7, 8.4	2.8, 8.8	0.7, 8.8
		Observed			
		n	25	29	54
		Mean	4.57	5.10	4.85
		SD, SE	2.624, 0.525	2.585, 0.480	2.592, 0.353
		Median	4.56	6.33	5.39
		Q1, Q3	2.11, 6.89	2.56, 6.89	2.44, 6.89
		Min, Max	0.3, 9.0	0.8, 8.8	0.3, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	-0.58	-1.26	-0.95
		SD, SE	1.943, 0.389	1.997, 0.371	1.983, 0.270
		Median	-0.33	-1.11	-0.61
		Q1, Q3	-1.44, 0.78	-2.00, -0.11	-1.56, 0.33
		Min, Max	-6.2, 3.7	-7.9, 1.4	-7.9, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.44 (0.410)	-0.14 (0.343)	
		95% CI	(-0.36, 1.25)	(-0.81, 0.53)	
		LS Mean Difference (SE)		0.58 (0.499)	
		95% CI		(-0.40, 1.56)	
		p-value		0.2439	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	5.05	6.28	5.71
		SD, SE	2.008, 0.410	1.713, 0.324	1.939, 0.269
		Median	5.11	6.83	5.72
		Q1, Q3	3.61, 6.94	5.28, 7.61	4.22, 7.22
		Min, Max	0.7, 8.4	2.8, 8.8	0.7, 8.8
		Observed			
		n	24	28	52
		Mean	4.60	5.02	4.83
		SD, SE	2.704, 0.552	2.450, 0.463	2.553, 0.354
		Median	5.06	5.44	5.33
		Q1, Q3	2.00, 7.11	3.11, 6.89	2.50, 6.89
		Min, Max	0.0, 8.9	0.8, 9.4	0.0, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.7
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	-0.45	-1.26	-0.88
		SD, SE	1.698, 0.347	1.869, 0.353	1.821, 0.252
		Median	-0.44	-1.22	-0.89
		Q1, Q3	-1.28, 0.50	-2.11, 0.17	-2.00, 0.39
		Min, Max	-5.1, 2.9	-6.8, 1.9	-6.8, 2.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.51 (0.387)	-0.16 (0.348)	
		95% CI	(-0.25, 1.26)	(-0.84, 0.52)	
		LS Mean Difference (SE)		0.66 (0.460)	
		95% CI		(-0.24, 1.56)	
		p-value		0.1489	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	3.92	4.14	4.02
		SD, SE	1.431, 0.235	1.819, 0.332	1.607, 0.196
		Median	3.44	4.11	3.78
		Q1, Q3	2.78, 4.44	2.78, 5.11	2.78, 5.11
		Min, Max	2.0, 7.1	1.2, 8.1	1.2, 8.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	3.92	4.14	4.02
		SD, SE	1.431, 0.235	1.819, 0.332	1.607, 0.196
		Median	3.44	4.11	3.78
		Q1, Q3	2.78, 4.44	2.78, 5.11	2.78, 5.11
		Min, Max	2.0, 7.1	1.2, 8.1	1.2, 8.1
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	3.35	3.37	3.36
		SD, SE	1.706, 0.281	1.861, 0.340	1.763, 0.215
		Median	3.22	3.00	3.11
		Q1, Q3	2.11, 4.11	1.89, 5.00	1.89, 4.56
		Min, Max	0.7, 6.9	0.8, 6.8	0.7, 6.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.56	-0.77	-0.66
		SD, SE	1.179, 0.194	1.227, 0.224	1.196, 0.146
		Median	-0.44	-0.67	-0.67
		Q1, Q3	-1.44, 0.00	-1.67, 0.11	-1.56, 0.11
		Min, Max	-2.8, 2.1	-3.7, 1.6	-3.7, 2.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.01 (0.327)	-0.16 (0.334)	
		95% CI	(-0.65, 0.64)	(-0.82, 0.49)	
		LS Mean Difference (SE)		0.15 (0.281)	
		95% CI		(-0.40, 0.71)	
		p-value		0.5812	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	3.92	4.14	4.02
		SD, SE	1.431, 0.235	1.819, 0.332	1.607, 0.196
		Median	3.44	4.11	3.78
		Q1, Q3	2.78, 4.44	2.78, 5.11	2.78, 5.11
		Min, Max	2.0, 7.1	1.2, 8.1	1.2, 8.1
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	2.97	3.70	3.30
		SD, SE	1.714, 0.282	1.987, 0.363	1.863, 0.228
		Median	2.78	3.17	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.22	2.22, 5.22	2.00, 4.78
		Min, Max	0.0, 6.9	0.8, 7.6	0.0, 7.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.95	-0.44	-0.72
		SD, SE	1.759, 0.289	1.690, 0.309	1.734, 0.212
		Median	-1.00	-0.44	-0.78
		Q1, Q3	-1.56, -0.11	-1.78, 0.11	-1.78, 0.00
		Min, Max	-5.1, 3.3	-3.6, 4.0	-5.1, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.39 (0.368)	0.17 (0.410)	
		95% CI	(-1.11, 0.33)	(-0.64, 0.97)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.56 (0.365)	
		95% CI		(-1.27, 0.16)	
		p-value		0.1284	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	6.06	6.35	6.22
		SD, SE	1.837, 0.341	1.667, 0.270	1.735, 0.212
		Median	6.00	6.78	6.44
		Q1, Q3	5.33, 7.56	5.44, 7.67	5.33, 7.56
		Min, Max	0.7, 9.0	1.7, 8.8	0.7, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	6.06	6.35	6.22
		SD, SE	1.837, 0.341	1.667, 0.270	1.735, 0.212
		Median	6.00	6.78	6.44
		Q1, Q3	5.33, 7.56	5.44, 7.67	5.33, 7.56
		Min, Max	0.7, 9.0	1.7, 8.8	0.7, 9.0
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	5.19	5.35	5.28
		SD, SE	2.594, 0.482	2.335, 0.379	2.432, 0.297
		Median	5.78	6.22	6.00
		Q1, Q3	2.67, 7.11	3.22, 6.89	3.11, 7.00
		Min, Max	0.3, 9.0	0.0, 8.8	0.0, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-0.86	-1.00	-0.94
		SD, SE	2.105, 0.391	2.128, 0.345	2.103, 0.257
		Median	-0.44	-0.56	-0.56
		Q1, Q3	-2.33, 0.78	-2.22, 0.56	-2.22, 0.56
		Min, Max	-6.2, 3.7	-7.9, 2.8	-7.9, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.23 (0.518)	-0.28 (0.382)	
		95% CI	(-1.25, 0.78)	(-1.03, 0.47)	
		LS Mean Difference (SE)		0.04 (0.498)	
		95% CI		(-0.93, 1.02)	
		p-value		0.9281	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	6.00	6.29	6.16
		SD, SE	1.844, 0.348	1.648, 0.271	1.727, 0.214
		Median	5.89	6.78	6.33
		Q1, Q3	5.28, 7.28	5.44, 7.56	5.33, 7.56
		Min, Max	0.7, 9.0	1.7, 8.8	0.7, 9.0
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	5.83	5.47	5.62
		SD, SE	2.066, 0.390	2.264, 0.372	2.171, 0.269
		Median	5.61	5.89	5.67
		Q1, Q3	4.67, 7.33	4.00, 6.89	4.56, 7.22
		Min, Max	0.3, 9.1	0.3, 9.4	0.3, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.8
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	-0.18	-0.82	-0.54
		SD, SE	1.619, 0.306	1.910, 0.314	1.806, 0.224
		Median	0.17	-0.89	-0.22
		Q1, Q3	-0.89, 1.00	-1.67, 0.33	-1.67, 0.44
		Min, Max	-4.0, 2.9	-6.8, 2.3	-6.8, 2.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.40 (0.448)	-0.12 (0.394)	
		95% CI	(-0.48, 1.28)	(-0.90, 0.65)	
		LS Mean Difference (SE)		0.53 (0.413)	
		95% CI		(-0.28, 1.34)	
		p-value		0.2030	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50		N_1	42	32	74
	Baseline	n	42	32	74
		Mean	4.22	4.11	4.17
		SD, SE	1.748, 0.270	1.764, 0.312	1.744, 0.203
		Median	3.94	3.89	3.94
		Q1, Q3	2.89, 5.67	2.94, 5.22	2.89, 5.44
		Min, Max	0.7, 8.8	1.3, 8.6	0.7, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	4.22	4.11	4.17
		SD, SE	1.748, 0.270	1.764, 0.312	1.744, 0.203
		Median	3.94	3.89	3.94
		Q1, Q3	2.89, 5.67	2.94, 5.22	2.89, 5.44
		Min, Max	0.7, 8.8	1.3, 8.6	0.7, 8.8
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	3.53	3.36	3.45
		SD, SE	2.044, 0.315	1.962, 0.347	1.997, 0.232
		Median	3.39	3.00	3.17
		Q1, Q3	1.89, 5.00	1.94, 4.83	1.89, 5.00
		Min, Max	0.3, 8.8	0.0, 8.0	0.0, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	-0.70	-0.75	-0.72
		SD, SE	1.348, 0.208	1.357, 0.240	1.343, 0.156
		Median	-0.50	-0.56	-0.56
		Q1, Q3	-1.56, 0.00	-1.67, 0.11	-1.56, 0.11
		Min, Max	-4.8, 2.1	-4.0, 1.6	-4.8, 2.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.21 (0.331)	0.03 (0.300)	
		95% CI	(-0.44, 0.85)	(-0.56, 0.62)	
		LS Mean Difference (SE)		0.17 (0.301)	
		95% CI		(-0.42, 0.76)	
		p-value		0.5679	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	4.22	4.11	4.17
		SD, SE	1.748, 0.270	1.764, 0.312	1.744, 0.203
		Median	3.94	3.89	3.94
		Q1, Q3	2.89, 5.67	2.94, 5.22	2.89, 5.44
		Min, Max	0.7, 8.8	1.3, 8.6	0.7, 8.8
		Observed			
		n	42	32	74
		Mean	3.39	3.59	3.48
		SD, SE	2.042, 0.315	2.101, 0.371	2.056, 0.239
		Median	3.11	3.17	3.11
		Q1, Q3	2.00, 4.78	1.89, 5.06	2.00, 5.00
		Min, Max	0.0, 8.3	0.3, 7.8	0.0, 8.3

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	-0.83	-0.52	-0.70
		SD, SE	1.768, 0.273	1.692, 0.299	1.730, 0.201
		Median	-0.83	-0.61	-0.78
		Q1, Q3	-1.56, 0.00	-1.72, 0.17	-1.67, 0.11
		Min, Max	-5.1, 3.3	-3.6, 4.0	-5.1, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.07 (0.385)	0.26 (0.371)	
		95% CI	(-0.69, 0.83)	(-0.46, 0.99)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.19 (0.355)	
		95% CI		(-0.89, 0.50)	
		p-value		0.5882	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50		N_1	24	35	59
	Baseline	n	24	35	59
		Mean	5.97	6.49	6.28
		SD, SE	1.755, 0.358	1.595, 0.270	1.667, 0.217
		Median	5.72	7.00	6.78
		Q1, Q3	4.72, 7.56	5.44, 7.67	5.33, 7.56
		Min, Max	2.8, 9.0	1.2, 8.8	1.2, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	5.97	6.49	6.28
		SD, SE	1.755, 0.358	1.595, 0.270	1.667, 0.217
		Median	5.72	7.00	6.78
		Q1, Q3	4.72, 7.56	5.44, 7.67	5.33, 7.56
		Min, Max	2.8, 9.0	1.2, 8.8	1.2, 9.0
		Observed			
		n	24	35	59
		Mean	5.27	5.43	5.37
		SD, SE	2.382, 0.486	2.239, 0.378	2.279, 0.297
		Median	5.39	6.33	6.11
		Q1, Q3	3.39, 7.28	3.44, 6.89	3.44, 6.89
		Min, Max	1.1, 9.0	0.8, 8.8	0.8, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Change from Baseline			
		n	24	35	59
		Mean	-0.70	-1.06	-0.91
		SD, SE	2.096, 0.428	2.117, 0.358	2.098, 0.273
		Median	-0.44	-0.78	-0.67
		Q1, Q3	-2.06, 0.83	-2.22, 0.56	-2.22, 0.78
		Min, Max	-6.2, 3.7	-7.9, 2.8	-7.9, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.34 (0.533)	-0.36 (0.410)	
		95% CI	(-1.38, 0.71)	(-1.16, 0.44)	
		LS Mean Difference (SE)		0.02 (0.520)	
		95% CI		(-1.00, 1.04)	
		p-value		0.9649	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Baseline			
		n	23	34	57
		Mean	5.90	6.43	6.22
		SD, SE	1.756, 0.366	1.577, 0.270	1.658, 0.220
		Median	5.67	6.94	6.56
		Q1, Q3	4.44, 7.56	5.44, 7.56	5.33, 7.56
		Min, Max	2.8, 9.0	1.2, 8.8	1.2, 9.0
		Observed			
		n	23	34	57
		Mean	5.67	5.66	5.66
		SD, SE	2.162, 0.451	2.067, 0.354	2.087, 0.276
		Median	5.56	5.89	5.67
		Q1, Q3	4.56, 7.33	4.00, 6.89	4.56, 7.00
		Min, Max	0.4, 9.1	1.2, 9.4	0.4, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.9
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=67)	Total (N=133)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Change from Baseline			
		n	23	34	57
		Mean	-0.22	-0.77	-0.55
		SD, SE	1.625, 0.339	1.960, 0.336	1.837, 0.243
		Median	0.11	-0.56	-0.11
		Q1, Q3	-1.44, 1.11	-2.00, 0.33	-1.67, 0.44
		Min, Max	-4.0, 2.9	-6.8, 2.3	-6.8, 2.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.06 (0.503)	-0.10 (0.402)	
		95% CI	(-0.92, 1.05)	(-0.89, 0.69)	
		LS Mean Difference (SE)		0.16 (0.454)	
		95% CI		(-0.73, 1.05)	
		p-value		0.7228	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5		N_1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	3.92	4.11	4.01
		SD, SE	1.431, 0.235	1.743, 0.318	1.568, 0.192
		Median	3.44	4.11	3.78
		Q1, Q3	2.78, 4.44	2.78, 5.33	2.78, 5.11
		Min, Max	2.0, 7.1	1.2, 7.2	1.2, 7.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	3.92	4.11	4.01
		SD, SE	1.431, 0.235	1.743, 0.318	1.568, 0.192
		Median	3.44	4.11	3.78
		Q1, Q3	2.78, 4.44	2.78, 5.33	2.78, 5.11
		Min, Max	2.0, 7.1	1.2, 7.2	1.2, 7.2
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	3.35	3.57	3.45
		SD, SE	1.706, 0.281	1.943, 0.355	1.805, 0.221
		Median	3.22	3.17	3.22
		Q1, Q3	2.11, 4.11	2.00, 5.44	2.00, 4.89
		Min, Max	0.7, 6.9	0.8, 6.9	0.7, 6.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.56	-0.54	-0.56
		SD, SE	1.179, 0.194	1.103, 0.201	1.137, 0.139
		Median	-0.44	-0.44	-0.44
		Q1, Q3	-1.44, 0.00	-1.44, 0.11	-1.44, 0.11
		Min, Max	-2.8, 2.1	-3.0, 1.6	-3.0, 2.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.11 (0.313)	-0.06 (0.321)	
		95% CI	(-0.73, 0.50)	(-0.69, 0.57)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.05 (0.277)	
		95% CI		(-0.60, 0.49)	
		p-value		0.8472	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	3.92	4.11	4.01
		SD, SE	1.431, 0.235	1.743, 0.318	1.568, 0.192
		Median	3.44	4.11	3.78
		Q1, Q3	2.78, 4.44	2.78, 5.33	2.78, 5.11
		Min, Max	2.0, 7.1	1.2, 7.2	1.2, 7.2
		Observed			
		n	37	30	67
		Mean	2.97	3.79	3.34
		SD, SE	1.714, 0.282	2.019, 0.369	1.887, 0.231
		Median	2.78	3.44	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.22	2.22, 5.67	2.00, 4.78
		Min, Max	0.0, 6.9	0.8, 7.6	0.0, 7.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	-0.95	-0.32	-0.67
		SD, SE	1.759, 0.289	1.599, 0.292	1.706, 0.208
		Median	-1.00	-0.44	-0.67
		Q1, Q3	-1.56, -0.11	-1.22, 0.22	-1.56, 0.11
		Min, Max	-5.1, 3.3	-3.6, 4.0	-5.1, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.50 (0.355)	0.16 (0.404)	
		95% CI	(-1.20, 0.20)	(-0.63, 0.95)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.66 (0.366)	
		95% CI		(-1.38, 0.06)	
		p-value		0.0710	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5		N_1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	6.06	6.37	6.23
		SD, SE	1.837, 0.341	1.699, 0.276	1.753, 0.214
		Median	6.00	6.83	6.44
		Q1, Q3	5.33, 7.56	5.33, 7.67	5.33, 7.67
		Min, Max	0.7, 9.0	1.7, 8.8	0.7, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	6.06	6.37	6.23
		SD, SE	1.837, 0.341	1.699, 0.276	1.753, 0.214
		Median	6.00	6.83	6.44
		Q1, Q3	5.33, 7.56	5.33, 7.67	5.33, 7.67
		Min, Max	0.7, 9.0	1.7, 8.8	0.7, 9.0
		Observed			
		n	29	38	67
		Mean	5.19	5.19	5.19
		SD, SE	2.594, 0.482	2.404, 0.390	2.469, 0.302
		Median	5.78	6.00	5.89
		Q1, Q3	2.67, 7.11	3.11, 6.89	2.67, 7.00
		Min, Max	0.3, 9.0	0.0, 8.8	0.0, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	38	67
		Mean	-0.86	-1.18	-1.04
		SD, SE	2.105, 0.391	2.144, 0.348	2.117, 0.259
		Median	-0.44	-0.89	-0.78
		Q1, Q3	-2.33, 0.78	-2.22, 0.44	-2.33, 0.56
		Min, Max	-6.2, 3.7	-7.9, 2.8	-7.9, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.15 (0.515)	-0.37 (0.379)	
		95% CI	(-1.16, 0.86)	(-1.11, 0.37)	
		LS Mean Difference (SE)		0.22 (0.496)	
		95% CI		(-0.75, 1.20)	
		p-value		0.6543	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	6.00	6.31	6.18
		SD, SE	1.844, 0.348	1.682, 0.277	1.746, 0.217
		Median	5.89	6.78	6.33
		Q1, Q3	5.28, 7.28	5.33, 7.67	5.33, 7.56
		Min, Max	0.7, 9.0	1.7, 8.8	0.7, 9.0
		Observed			
		n	28	37	65
		Mean	5.83	5.39	5.58
		SD, SE	2.066, 0.390	2.299, 0.378	2.195, 0.272
		Median	5.61	5.67	5.67
		Q1, Q3	4.67, 7.33	3.89, 6.89	4.56, 7.22
		Min, Max	0.3, 9.1	0.3, 9.4	0.3, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.10
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	-0.18	-0.92	-0.60
		SD, SE	1.619, 0.306	1.948, 0.320	1.837, 0.228
		Median	0.17	-1.00	-0.22
		Q1, Q3	-0.89, 1.00	-2.11, 0.33	-2.00, 0.44
		Min, Max	-4.0, 2.9	-6.8, 2.3	-6.8, 2.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.49 (0.447)	-0.13 (0.395)	
		95% CI	(-0.39, 1.36)	(-0.91, 0.64)	
		LS Mean Difference (SE)		0.62 (0.415)	
		95% CI		(-0.19, 1.43)	
		p-value		0.1337	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	44	47	91
	Baseline	n	44	47	91
		Mean	4.95	5.79	5.38
		SD, SE	2.014, 0.304	2.013, 0.294	2.047, 0.215
		Median	5.11	5.78	5.56
		Q1, Q3	3.00, 6.33	4.33, 7.56	3.78, 7.00
		Min, Max	0.7, 9.0	1.2, 8.8	0.7, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	4.95	5.79	5.38
		SD, SE	2.014, 0.304	2.013, 0.294	2.047, 0.215
		Median	5.11	5.78	5.56
		Q1, Q3	3.00, 6.33	4.33, 7.56	3.78, 7.00
		Min, Max	0.7, 9.0	1.2, 8.8	0.7, 9.0
		Observed			
		n	44	47	91
		Mean	3.94	4.70	4.33
		SD, SE	2.324, 0.350	2.401, 0.350	2.382, 0.250
		Median	3.89	5.22	4.56
		Q1, Q3	1.61, 6.06	2.56, 6.78	2.11, 6.44
		Min, Max	0.3, 8.2	0.0, 8.8	0.0, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	-1.01	-1.09	-1.05
		SD, SE	1.730, 0.261	1.766, 0.258	1.740, 0.182
		Median	-0.67	-0.67	-0.67
		Q1, Q3	-2.11, -0.06	-1.78, 0.11	-1.78, 0.00
		Min, Max	-6.2, 2.1	-7.9, 1.2	-7.9, 2.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.18 (0.400)	-1.02 (0.306)	
		95% CI	(-1.96, -0.39)	(-1.61, -0.42)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.16 (0.368)	
		95% CI		(-0.88, 0.56)	
		p-value		0.6591	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	4.88	5.73	5.32
		SD, SE	1.994, 0.304	1.993, 0.294	2.026, 0.215
		Median	5.00	5.78	5.44
		Q1, Q3	3.00, 6.33	4.33, 7.33	3.78, 7.00
		Min, Max	0.7, 9.0	1.2, 8.8	0.7, 9.0
		Observed			
		n	43	46	89
		Mean	4.19	4.74	4.47
		SD, SE	2.194, 0.335	2.328, 0.343	2.268, 0.240
		Median	4.67	5.22	4.67
		Q1, Q3	2.56, 5.56	2.78, 6.11	2.56, 5.89
		Min, Max	0.0, 8.9	0.3, 9.4	0.0, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	43	46	89
		Mean	-0.69	-0.99	-0.85
		SD, SE	1.777, 0.271	1.767, 0.261	1.768, 0.187
		Median	-0.44	-0.89	-0.67
		Q1, Q3	-1.78, 0.44	-2.00, 0.22	-1.89, 0.22
		Min, Max	-5.1, 3.3	-6.8, 1.9	-6.8, 3.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.89 (0.403)	-0.93 (0.367)	
		95% CI	(-1.68, -0.10)	(-1.65, -0.21)	
		LS Mean Difference (SE)		0.04 (0.362)	
		95% CI		(-0.67, 0.75)	
		p-value		0.9201	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No		N_1	22	21	43
	Baseline	n	22	21	43
		Mean	4.68	4.45	4.57
		SD, SE	1.788, 0.381	1.838, 0.401	1.794, 0.274
		Median	4.44	4.44	4.44
		Q1, Q3	3.22, 6.00	3.22, 5.56	3.22, 6.00
		Min, Max	2.2, 8.8	1.4, 7.3	1.4, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	4.68	4.45	4.57
		SD, SE	1.788, 0.381	1.838, 0.401	1.794, 0.274
		Median	4.44	4.44	4.44
		Q1, Q3	3.22, 6.00	3.22, 5.56	3.22, 6.00
		Min, Max	2.2, 8.8	1.4, 7.3	1.4, 8.8
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	4.61	3.99	4.31
		SD, SE	2.282, 0.486	2.180, 0.476	2.228, 0.340
		Median	3.89	3.89	3.89
		Q1, Q3	2.89, 6.44	2.11, 5.89	2.44, 6.33
		Min, Max	0.7, 9.0	0.8, 8.6	0.7, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	-0.07	-0.46	-0.26
		SD, SE	1.269, 0.271	1.772, 0.387	1.529, 0.233
		Median	-0.17	-0.11	-0.11
		Q1, Q3	-1.22, 0.44	-1.67, 0.67	-1.33, 0.44
		Min, Max	-1.7, 3.7	-4.4, 2.8	-4.4, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.87 (0.342)	0.05 (0.342)	
		95% CI	(0.20, 1.54)	(-0.62, 0.72)	
		LS Mean Difference (SE)		0.82 (0.415)	
		95% CI		(0.00, 1.63)	
		p-value		0.0487	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	4.68	4.45	4.57
		SD, SE	1.788, 0.381	1.838, 0.401	1.794, 0.274
		Median	4.44	4.44	4.44
		Q1, Q3	3.22, 6.00	3.22, 5.56	3.22, 6.00
		Min, Max	2.2, 8.8	1.4, 7.3	1.4, 8.8
		Observed			
		n	22	21	43
		Mean	4.22	4.54	4.37
		SD, SE	2.661, 0.567	2.305, 0.503	2.469, 0.377
		Median	3.78	4.44	4.22
		Q1, Q3	2.44, 6.22	2.44, 6.44	2.44, 6.44
		Min, Max	0.0, 9.1	0.8, 8.2	0.0, 9.1

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.11
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Change from Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	-0.47	0.09	-0.19
		SD, SE	1.666, 0.355	1.722, 0.376	1.696, 0.259
		Median	-0.94	0.00	-0.33
		Q1, Q3	-1.56, 0.89	-1.11, 1.11	-1.44, 1.00
		Min, Max	-3.3, 2.9	-2.4, 4.0	-3.3, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.47 (0.405)	0.60 (0.349)	
		95% CI	(-0.32, 1.27)	(-0.08, 1.29)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.13 (0.448)	
		95% CI		(-1.01, 0.75)	
		p-value		0.7736	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes		N_1	13	17	30
	Baseline	n	13	17	30
		Mean	4.40	5.80	5.19
		SD, SE	1.790, 0.496	2.499, 0.606	2.295, 0.419
		Median	4.00	6.89	5.44
		Q1, Q3	2.78, 5.67	3.78, 8.11	2.89, 7.00
		Min, Max	2.7, 7.6	1.2, 8.8	1.2, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	4.40	5.80	5.19
		SD, SE	1.790, 0.496	2.499, 0.606	2.295, 0.419
		Median	4.00	6.89	5.44
		Q1, Q3	2.78, 5.67	3.78, 8.11	2.89, 7.00
		Min, Max	2.7, 7.6	1.2, 8.8	1.2, 8.8
		Observed			
		n	13	17	30
		Mean	3.24	4.42	3.91
		SD, SE	2.259, 0.627	2.685, 0.651	2.539, 0.464
		Median	2.44	4.89	3.67
		Q1, Q3	1.33, 4.56	1.56, 6.33	1.44, 6.33
		Min, Max	0.9, 7.9	0.8, 8.2	0.8, 8.2

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	-1.16	-1.37	-1.28
		SD, SE	2.046, 0.567	2.097, 0.509	2.042, 0.373
		Median	-1.11	-0.56	-0.83
		Q1, Q3	-1.89, 0.78	-2.22, -0.44	-2.22, -0.11
		Min, Max	-6.2, 1.1	-7.9, 1.2	-7.9, 1.2
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.23 (0.485)	-0.97 (0.442)	
		95% CI	(-2.19, -0.28)	(-1.83, -0.10)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.27 (0.586)	
		95% CI		(-1.42, 0.88)	
		p-value		0.6464	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	4.40	5.63	5.08
		SD, SE	1.790, 0.496	2.474, 0.619	2.244, 0.417
		Median	4.00	6.17	5.44
		Q1, Q3	2.78, 5.67	3.72, 7.56	2.89, 7.00
		Min, Max	2.7, 7.6	1.2, 8.8	1.2, 8.8
		Observed			
		n	13	16	29
		Mean	3.21	4.94	4.17
		SD, SE	2.046, 0.567	2.534, 0.634	2.450, 0.455
		Median	2.56	5.39	3.67
		Q1, Q3	2.00, 5.11	2.67, 6.61	2.00, 5.67
		Min, Max	0.0, 7.3	1.2, 8.7	0.0, 8.7

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	-1.19	-0.68	-0.91
		SD, SE	1.607, 0.446	2.064, 0.516	1.858, 0.345
		Median	-1.00	-0.22	-0.56
		Q1, Q3	-2.00, -0.22	-1.22, 0.22	-1.67, 0.11
		Min, Max	-5.0, 1.1	-6.8, 1.9	-6.8, 1.9
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-1.26 (0.395)	-0.32 (0.438)	
		95% CI	(-2.03, -0.49)	(-1.18, 0.54)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.94 (0.504)	
		95% CI		(-1.93, 0.05)	
		p-value		0.0625	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No		N_1	53	51	104
	Baseline	n	53	51	104
		Mean	4.97	5.23	5.10
		SD, SE	1.965, 0.270	1.876, 0.263	1.917, 0.188
		Median	5.00	5.33	5.17
		Q1, Q3	3.33, 6.33	4.00, 6.89	3.56, 6.61
		Min, Max	0.7, 9.0	1.3, 8.3	0.7, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	4.97	5.23	5.10
		SD, SE	1.965, 0.270	1.876, 0.263	1.917, 0.188
		Median	5.00	5.33	5.17
		Q1, Q3	3.33, 6.33	4.00, 6.89	3.56, 6.61
		Min, Max	0.7, 9.0	1.3, 8.3	0.7, 9.0
		Observed			
		n	53	51	104
		Mean	4.39	4.49	4.44
		SD, SE	2.292, 0.315	2.245, 0.314	2.259, 0.221
		Median	4.11	4.56	4.22
		Q1, Q3	2.56, 6.44	2.56, 6.44	2.56, 6.44
		Min, Max	0.3, 9.0	0.0, 8.8	0.0, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	53	51	104
		Mean	-0.58	-0.74	-0.66
		SD, SE	1.530, 0.210	1.653, 0.231	1.586, 0.155
		Median	-0.44	-0.67	-0.44
		Q1, Q3	-1.44, 0.33	-1.67, 0.56	-1.50, 0.39
		Min, Max	-4.8, 3.7	-4.4, 2.8	-4.8, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.03 (0.293)	-0.16 (0.265)	
		95% CI	(-0.61, 0.54)	(-0.68, 0.36)	
		LS Mean Difference (SE)		0.13 (0.300)	
		95% CI		(-0.46, 0.72)	
		p-value		0.6697	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Baseline			
		n	52	51	103
		Mean	4.92	5.23	5.07
		SD, SE	1.947, 0.270	1.876, 0.263	1.910, 0.188
		Median	4.89	5.33	5.11
		Q1, Q3	3.33, 6.28	4.00, 6.89	3.56, 6.56
		Min, Max	0.7, 9.0	1.3, 8.3	0.7, 9.0
		Observed			
		n	52	51	103
		Mean	4.45	4.59	4.52
		SD, SE	2.363, 0.328	2.249, 0.315	2.297, 0.226
		Median	4.61	5.00	4.67
		Q1, Q3	2.67, 6.00	2.56, 6.33	2.56, 6.22
		Min, Max	0.0, 9.1	0.3, 9.4	0.0, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.12
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	52	51	103
		Mean	-0.47	-0.64	-0.56
		SD, SE	1.745, 0.242	1.747, 0.245	1.740, 0.171
		Median	-0.50	-0.67	-0.56
		Q1, Q3	-1.44, 0.61	-2.00, 0.33	-1.67, 0.44
		Min, Max	-5.1, 3.3	-4.3, 4.0	-5.1, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.05 (0.323)	-0.06 (0.286)	
		95% CI	(-0.58, 0.68)	(-0.62, 0.50)	
		LS Mean Difference (SE)		0.11 (0.323)	
		95% CI		(-0.52, 0.75)	
		p-value		0.7251	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes		N_1	38	32	70
	Baseline	n	38	32	70
		Mean	5.27	5.19	5.23
		SD, SE	1.940, 0.315	1.885, 0.333	1.902, 0.227
		Median	5.33	5.11	5.33
		Q1, Q3	3.33, 6.56	3.72, 6.78	3.67, 6.56
		Min, Max	2.1, 9.0	1.4, 8.6	1.4, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	5.27	5.19	5.23
		SD, SE	1.940, 0.315	1.885, 0.333	1.902, 0.227
		Median	5.33	5.11	5.33
		Q1, Q3	3.33, 6.56	3.72, 6.78	3.67, 6.56
		Min, Max	2.1, 9.0	1.4, 8.6	1.4, 9.0
		Observed			
		n	38	32	70
		Mean	4.46	4.12	4.31
		SD, SE	2.349, 0.381	2.363, 0.418	2.345, 0.280
		Median	4.22	4.17	4.22
		Q1, Q3	2.44, 6.44	1.94, 6.33	2.11, 6.33
		Min, Max	1.1, 9.0	0.0, 8.6	0.0, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Change from Baseline			
		n	38	32	70
		Mean	-0.81	-1.07	-0.93
		SD, SE	1.800, 0.292	1.803, 0.319	1.793, 0.214
		Median	-0.67	-1.17	-0.78
		Q1, Q3	-1.56, 0.33	-2.11, 0.39	-1.78, 0.33
		Min, Max	-6.2, 3.7	-4.4, 2.8	-6.2, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.13 (0.378)	-0.15 (0.321)	
		95% CI	(-0.61, 0.87)	(-0.78, 0.48)	
		LS Mean Difference (SE)		0.28 (0.394)	
		95% CI		(-0.49, 1.06)	
		p-value		0.4693	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	37	31	68
		Mean	5.21	5.08	5.15
		SD, SE	1.924, 0.316	1.812, 0.325	1.861, 0.226
		Median	5.33	5.11	5.22
		Q1, Q3	3.33, 6.33	3.67, 6.44	3.61, 6.39
		Min, Max	2.1, 9.0	1.4, 8.3	1.4, 9.0
		Observed			
		n	37	31	68
		Mean	4.52	4.35	4.45
		SD, SE	2.152, 0.354	2.162, 0.388	2.142, 0.260
		Median	4.67	5.00	4.67
		Q1, Q3	2.78, 6.22	2.44, 5.89	2.67, 6.06
		Min, Max	0.0, 8.9	0.3, 8.2	0.0, 8.9

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Change from Baseline			
		n	37	31	68
		Mean	-0.68	-0.72	-0.70
		SD, SE	1.595, 0.262	1.777, 0.319	1.668, 0.202
		Median	-0.67	-0.44	-0.61
		Q1, Q3	-1.44, 0.22	-2.11, 0.22	-1.72, 0.22
		Min, Max	-4.0, 3.3	-4.3, 4.0	-4.3, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.22 (0.381)	0.16 (0.335)	
		95% CI	(-0.53, 0.97)	(-0.49, 0.82)	
		LS Mean Difference (SE)		0.06 (0.360)	
		95% CI		(-0.65, 0.76)	
		p-value		0.8693	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No		N_1	28	36	64
	Baseline	n	28	36	64
		Mean	4.30	5.54	5.00
		SD, SE	1.807, 0.341	2.189, 0.365	2.109, 0.264
		Median	4.06	5.83	5.11
		Q1, Q3	2.83, 5.83	4.28, 7.06	3.39, 6.89
		Min, Max	0.7, 7.7	1.2, 8.8	0.7, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	4.30	5.54	5.00
		SD, SE	1.807, 0.341	2.189, 0.365	2.109, 0.264
		Median	4.06	5.83	5.11
		Q1, Q3	2.83, 5.83	4.28, 7.06	3.39, 6.89
		Min, Max	0.7, 7.7	1.2, 8.8	0.7, 8.8
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	3.75	4.79	4.34
		SD, SE	2.243, 0.424	2.310, 0.385	2.322, 0.290
		Median	3.39	5.17	4.00
		Q1, Q3	2.00, 5.61	2.72, 6.78	2.50, 6.50
		Min, Max	0.3, 7.9	0.8, 8.8	0.3, 8.8

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.55	-0.75	-0.66
		SD, SE	1.421, 0.269	1.769, 0.295	1.617, 0.202
		Median	-0.33	-0.44	-0.33
		Q1, Q3	-1.61, 0.33	-1.11, 0.22	-1.33, 0.28
		Min, Max	-3.1, 2.1	-7.9, 1.6	-7.9, 2.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.38 (0.317)	-0.37 (0.335)	
		95% CI	(-1.00, 0.24)	(-1.03, 0.29)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.01 (0.341)	
		95% CI		(-0.68, 0.66)	
		p-value		0.9735	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	4.30	5.54	5.00
		SD, SE	1.807, 0.341	2.189, 0.365	2.109, 0.264
		Median	4.06	5.83	5.11
		Q1, Q3	2.83, 5.83	4.28, 7.06	3.39, 6.89
		Min, Max	0.7, 7.7	1.2, 8.8	0.7, 8.8
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	3.77	4.95	4.44
		SD, SE	2.547, 0.481	2.418, 0.403	2.525, 0.316
		Median	3.28	5.44	4.50
		Q1, Q3	2.00, 5.44	2.78, 6.67	2.28, 6.06
		Min, Max	0.0, 9.1	0.8, 9.4	0.0, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.14
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.53	-0.59	-0.56
		SD, SE	1.921, 0.363	1.863, 0.310	1.873, 0.234
		Median	-0.39	-0.67	-0.50
		Q1, Q3	-1.67, 1.17	-1.67, 0.39	-1.67, 0.78
		Min, Max	-5.1, 2.3	-6.8, 3.1	-6.8, 3.1
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	-0.36 (0.375)	-0.21 (0.346)	
		95% CI	(-1.10, 0.38)	(-0.89, 0.47)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.15 (0.434)	
		95% CI		(-1.00, 0.70)	
		p-value		0.7285	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High		N_1	29	37	66
	Baseline	n	29	37	66
		Mean	5.36	5.81	5.61
		SD, SE	2.168, 0.403	1.830, 0.301	1.982, 0.244
		Median	5.33	5.78	5.56
		Q1, Q3	3.33, 7.00	4.44, 7.00	4.00, 7.00
		Min, Max	0.7, 9.0	1.2, 8.8	0.7, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	5.36	5.81	5.61
		SD, SE	2.168, 0.403	1.830, 0.301	1.982, 0.244
		Median	5.33	5.78	5.56
		Q1, Q3	3.33, 7.00	4.44, 7.00	4.00, 7.00
		Min, Max	0.7, 9.0	1.2, 8.8	0.7, 9.0
		Observed			
		n	29	37	66
		Mean	4.82	4.73	4.77
		SD, SE	2.541, 0.472	2.405, 0.395	2.447, 0.301
		Median	4.89	5.11	5.00
		Q1, Q3	2.44, 6.89	2.67, 6.33	2.56, 6.44
		Min, Max	0.3, 9.0	0.0, 8.8	0.0, 9.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 12	Change from Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	-0.54	-1.08	-0.84
		SD, SE	1.643, 0.305	2.009, 0.330	1.863, 0.229
		Median	-0.44	-0.67	-0.56
		Q1, Q3	-1.44, 0.44	-1.89, 0.56	-1.78, 0.56
		Min, Max	-3.7, 3.7	-7.9, 1.4	-7.9, 3.7
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.10 (0.369)	-0.45 (0.330)	
		95% CI	(-0.62, 0.82)	(-1.09, 0.20)	
		LS Mean Difference (SE)		0.55 (0.421)	
		95% CI		(-0.28, 1.37)	
		p-value		0.1947	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	5.28	5.73	5.53
		SD, SE	2.161, 0.408	1.795, 0.299	1.961, 0.245
		Median	5.33	5.72	5.50
		Q1, Q3	3.28, 6.94	4.39, 7.00	4.00, 7.00
		Min, Max	0.7, 9.0	1.2, 8.8	0.7, 9.0
		Observed			
		n	28	36	64
		Mean	4.80	5.20	5.02
		SD, SE	2.312, 0.437	2.285, 0.381	2.287, 0.286
		Median	4.72	5.22	5.17
		Q1, Q3	2.83, 6.50	3.72, 6.61	3.50, 6.50
		Min, Max	0.3, 8.9	0.3, 9.4	0.3, 9.4

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = High	Week 24	Change from Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	-0.48	-0.53	-0.51
		SD, SE	1.541, 0.291	2.048, 0.341	1.830, 0.229
		Median	-0.17	-0.06	-0.11
		Q1, Q3	-1.11, 0.39	-1.44, 0.89	-1.39, 0.44
		Min, Max	-4.0, 2.9	-6.8, 4.0	-6.8, 4.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.09 (0.377)	0.07 (0.321)	
		95% CI	(-0.65, 0.83)	(-0.56, 0.70)	
		LS Mean Difference (SE)		0.02 (0.408)	
		95% CI		(-0.78, 0.82)	
		p-value		0.9628	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low		N_1	36	30	66
	Baseline	n	36	30	66
		Mean	4.38	4.79	4.57
		SD, SE	1.578, 0.263	2.200, 0.402	1.883, 0.232
		Median	4.28	4.56	4.44
		Q1, Q3	2.94, 5.72	3.11, 7.11	3.00, 6.00
		Min, Max	2.0, 7.6	1.3, 8.6	1.3, 8.6

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	4.38	4.79	4.57
		SD, SE	1.578, 0.263	2.200, 0.402	1.883, 0.232
		Median	4.28	4.56	4.44
		Q1, Q3	2.94, 5.72	3.11, 7.11	3.00, 6.00
		Min, Max	2.0, 7.6	1.3, 8.6	1.3, 8.6
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	3.53	4.09	3.78
		SD, SE	1.902, 0.317	2.248, 0.410	2.069, 0.255
		Median	3.17	3.67	3.33
		Q1, Q3	2.00, 4.78	2.00, 6.44	2.00, 6.11
		Min, Max	0.7, 6.9	0.8, 8.0	0.7, 8.0

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-0.85	-0.71	-0.78
		SD, SE	1.670, 0.278	1.479, 0.270	1.576, 0.194
		Median	-0.61	-0.61	-0.61
		Q1, Q3	-1.61, 0.28	-1.44, 0.11	-1.56, 0.11
		Min, Max	-6.2, 1.7	-4.2, 2.8	-6.2, 2.8
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.04 (0.246)	0.12 (0.281)	
		95% CI	(-0.45, 0.52)	(-0.43, 0.67)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.09 (0.343)	
		95% CI		(-0.76, 0.59)	
		p-value		0.8019	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	4.38	4.79	4.57
		SD, SE	1.578, 0.263	2.200, 0.402	1.883, 0.232
		Median	4.28	4.56	4.44
		Q1, Q3	2.94, 5.72	3.11, 7.11	3.00, 6.00
		Min, Max	2.0, 7.6	1.3, 8.6	1.3, 8.6
		Observed			
		n	36	30	66
		Mean	3.60	4.00	3.78
		SD, SE	2.134, 0.356	2.218, 0.405	2.165, 0.267
		Median	3.28	3.44	3.33
		Q1, Q3	2.06, 5.11	2.22, 6.00	2.11, 5.56
		Min, Max	0.0, 8.3	0.8, 7.8	0.0, 8.3

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.3.3.2.24.15
Subgroup Analysis: Change from baseline to post-baseline visits in Brief Fatigue Inventory (BFI) Global Fatigue score
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=65)	KRN23 (N=67)	Total (N=132)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Change from Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	-0.78	-0.79	-0.78
		SD, SE	1.867, 0.311	1.539, 0.281	1.713, 0.211
		Median	-0.94	-0.89	-0.89
		Q1, Q3	-1.78, 0.61	-1.89, 0.11	-1.89, 0.11
		Min, Max	-5.1, 3.3	-3.6, 3.1	-5.1, 3.3
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	0.11 (0.294)	0.04 (0.324)	
		95% CI	(-0.47, 0.68)	(-0.59, 0.68)	
		LS Mean Difference (SE)		0.07 (0.362)	
		95% CI		(-0.64, 0.78)	
		p-value		0.8544	

The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.The GEE Estimates are from the GEE model which includes the change from baseline for BFI Global Fatigue as the dependent variable, region, visit, treatment, actual randomization stratification and visit by treatment as fixed factors, and baseline of BFI Global Fatigue as a covariate, with compound symmetry covariance structure.
Data source: ADBFI.sas7bdat, ADSL.sas7bdat Program source: t_bfi_gf_SUB.sas

Table 2.2.8.24.1
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6		N1	27	17	44
	Baseline	n	27	17	44
		Mean	2.70	2.94	2.80
		SD, SE	0.823, 0.158	0.748, 0.181	0.795, 0.120
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	2.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.1
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	27	16	43
		Mean	2.70	2.88	2.77
		SD, SE	0.823, 0.158	0.719, 0.180	0.782, 0.119
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	2.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.1
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 12	Observed			
		n	27	16	43
		Mean	3.56	3.00	3.35
		SD, SE	1.251, 0.241	0.894, 0.224	1.152, 0.176
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	2.00, 3.50	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 6.0	2.0, 5.0	1.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.75 (0.130)	3.20 (0.249)	
		95% CI	(3.49, 4.00)	(2.71, 3.68)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.55 (0.325)	
		95% CI		(-1.19, 0.08)	
		p-value		0.0886	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.1
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	26	17	43
		Mean	2.73	2.94	2.81
		SD, SE	0.827, 0.162	0.748, 0.181	0.794, 0.121
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	2.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.1
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL <= 6	Week 24	Observed			
		n	26	17	43
		Mean	3.65	3.29	3.51
		SD, SE	1.441, 0.283	0.920, 0.223	1.261, 0.192
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 7.0	2.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.83 (0.163)	3.50 (0.250)	
		95% CI	(3.51, 4.15)	(3.01, 3.99)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.33 (0.354)	
		95% CI		(-1.02, 0.37)	
		p-value		0.3549	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.1
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6		N1	39	51	90
	Baseline	n	39	51	90
		Mean	3.21	3.25	3.23
		SD, SE	0.767, 0.123	0.560, 0.078	0.654, 0.069
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.1
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	39	51	90
		Mean	3.21	3.25	3.23
		SD, SE	0.767, 0.123	0.560, 0.078	0.654, 0.069
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.1
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 12	Observed			
		n	39	51	90
		Mean	3.64	3.65	3.64
		SD, SE	1.038, 0.166	1.197, 0.168	1.125, 0.119
		Median	3.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.65 (0.163)	3.66 (0.170)	
		95% CI	(3.33, 3.97)	(3.33, 3.99)	
		LS Mean Difference (SE)		0.01 (0.234)	
		95% CI		(-0.45, 0.47)	
		p-value		0.9727	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.1
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	38	50	88
		Mean	3.18	3.24	3.22
		SD, SE	0.766, 0.124	0.555, 0.079	0.651, 0.069
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.1
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Worst Pain at BL > 6	Week 24	Observed			
		n	38	50	88
		Mean	3.97	3.62	3.77
		SD, SE	1.365, 0.221	1.323, 0.187	1.345, 0.143
		Median	4.00	3.00	3.50
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 5.00	3.00, 5.00
		Min, Max	2.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.97 (0.216)	3.65 (0.189)	
		95% CI	(3.55, 4.39)	(3.28, 4.02)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.32 (0.285)	
		95% CI		(-0.88, 0.24)	
		p-value		0.2590	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.2
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6		N1	49	48	97
	Baseline	n	49	48	97
		Mean	2.82	3.10	2.96
		SD, SE	0.808, 0.115	0.555, 0.080	0.706, 0.072
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	3.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.2
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Baseline			
		n	49	47	96
		Mean	2.82	3.09	2.95
		SD, SE	0.808, 0.115	0.545, 0.079	0.701, 0.072
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	3.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.2
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 12	Observed			
		n	49	47	96
		Mean	3.57	3.43	3.50
		SD, SE	1.208, 0.173	1.118, 0.163	1.161, 0.118
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.57 (0.171)	3.42 (0.160)	
		95% CI	(3.24, 3.91)	(3.10, 3.73)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.15 (0.234)	
		95% CI		(-0.61, 0.31)	
		p-value		0.5126	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.2
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Baseline			
		n	48	48	96
		Mean	2.83	3.10	2.97
		SD, SE	0.808, 0.117	0.555, 0.080	0.703, 0.072
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	3.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.2
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL <= 6	Week 24	Observed			
		n	48	48	96
		Mean	3.73	3.50	3.61
		SD, SE	1.425, 0.206	1.167, 0.168	1.301, 0.133
		Median	4.00	3.00	3.50
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.72 (0.202)	3.50 (0.167)	
		95% CI	(3.33, 4.12)	(3.17, 3.83)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.22 (0.262)	
		95% CI		(-0.73, 0.29)	
		p-value		0.3987	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.2
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6		N1	17	20	37
	Baseline	n	17	20	37
		Mean	3.53	3.35	3.43
		SD, SE	0.624, 0.151	0.745, 0.167	0.689, 0.113
		Median	4.00	3.50	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.2
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Baseline			
		n	17	20	37
		Mean	3.53	3.35	3.43
		SD, SE	0.624, 0.151	0.745, 0.167	0.689, 0.113
		Median	4.00	3.50	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.2
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 12	Observed			
		n	17	20	37
		Mean	3.71	3.65	3.68
		SD, SE	0.849, 0.206	1.268, 0.284	1.082, 0.178
		Median	4.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 5.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.71 (0.200)	3.65 (0.276)	
		95% CI	(3.31, 4.10)	(3.11, 4.19)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.06 (0.341)	
		95% CI		(-0.72, 0.61)	
		p-value		0.8698	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.2
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Baseline			
		n	16	19	35
		Mean	3.50	3.32	3.40
		SD, SE	0.632, 0.158	0.749, 0.172	0.695, 0.117
		Median	4.00	3.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.2
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup:Baseline BPI Average Pain

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
BPI Average Pain at BL > 6	Week 24	Observed			
		n	16	19	35
		Mean	4.19	3.63	3.89
		SD, SE	1.276, 0.319	1.422, 0.326	1.367, 0.231
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 5.00	3.00, 5.00
		Min, Max	3.0, 7.0	2.0, 6.0	2.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.15 (0.305)	3.69 (0.314)	
		95% CI	(3.56, 4.75)	(3.07, 4.30)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.47 (0.437)	
		95% CI		(-1.33, 0.39)	
		p-value		0.2848	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.3
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU		N1	58	58	116
	Baseline	n	58	58	116
		Mean	3.02	3.17	3.09
		SD, SE	0.848, 0.111	0.625, 0.082	0.746, 0.069
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.3
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Baseline			
		n	58	57	115
		Mean	3.02	3.16	3.09
		SD, SE	0.848, 0.111	0.621, 0.082	0.744, 0.069
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.3
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 12	Observed			
		n	58	57	115
		Mean	3.53	3.53	3.53
		SD, SE	1.080, 0.142	1.226, 0.162	1.150, 0.107
		Median	3.00	4.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.60 (0.140)	3.58 (0.169)	
		95% CI	(3.33, 3.88)	(3.25, 3.91)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.02 (0.211)	
		95% CI		(-0.43, 0.39)	
		p-value		0.9201	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.3
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Baseline			
		n	56	57	113
		Mean	3.02	3.16	3.09
		SD, SE	0.842, 0.113	0.621, 0.082	0.739, 0.069
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.3
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
North America/EU	Week 24	Observed			
		n	56	57	113
		Mean	3.82	3.56	3.69
		SD, SE	1.390, 0.186	1.296, 0.172	1.344, 0.126
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 5.00
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.87 (0.181)	3.64 (0.181)	
		95% CI	(3.52, 4.23)	(3.29, 4.00)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.23 (0.246)	
		95% CI		(-0.72, 0.25)	
		p-value		0.3416	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.3
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia		N1	8	10	18
	Baseline	n	8	10	18
		Mean	2.88	3.20	3.06
		SD, SE	0.641, 0.227	0.632, 0.200	0.639, 0.151
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.50, 3.00	3.00, 4.00	3.00, 3.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.3
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	2.88	3.20	3.06
		SD, SE	0.641, 0.227	0.632, 0.200	0.639, 0.151
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.50, 3.00	3.00, 4.00	3.00, 3.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.3
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 12	Observed			
		n	8	10	18
		Mean	4.13	3.30	3.67
		SD, SE	1.356, 0.479	0.675, 0.213	1.085, 0.256
		Median	4.00	3.00	3.50
		Q1, Q3	3.00, 4.50	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	3.0, 7.0	2.0, 4.0	2.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.91 (0.467)	3.17 (0.131)	
		95% CI	(2.99, 4.82)	(2.91, 3.42)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.74 (0.511)	
		95% CI		(-1.74, 0.26)	
		p-value		0.1489	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.3
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Baseline			
		n	8	10	18
		Mean	2.88	3.20	3.06
		SD, SE	0.641, 0.227	0.632, 0.200	0.639, 0.151
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.50, 3.00	3.00, 4.00	3.00, 3.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.3
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Region

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Asia	Week 24	Observed			
		n	8	10	18
		Mean	4.00	3.40	3.67
		SD, SE	1.512, 0.535	0.843, 0.267	1.188, 0.280
		Median	4.00	3.00	3.50
		Q1, Q3	3.00, 4.50	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	2.0, 5.0	2.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.78 (0.516)	3.27 (0.174)	
		95% CI	(2.77, 4.79)	(2.93, 3.61)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.51 (0.580)	
		95% CI		(-1.65, 0.62)	
		p-value		0.3769	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.4
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male		N1	23	24	47
	Baseline	n	23	24	47
		Mean	3.00	3.13	3.06
		SD, SE	0.905, 0.189	0.680, 0.139	0.791, 0.115
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 3.50	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.4
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Baseline			
		n	23	23	46
		Mean	3.00	3.09	3.04
		SD, SE	0.905, 0.189	0.668, 0.139	0.788, 0.116
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 3.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.4
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 12	Observed			
		n	23	23	46
		Mean	3.83	3.70	3.76
		SD, SE	1.193, 0.249	1.020, 0.213	1.099, 0.162
		Median	4.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	2.0, 6.0	2.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.20 (0.257)	3.94 (0.245)	
		95% CI	(3.70, 4.70)	(3.46, 4.42)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.26 (0.305)	
		95% CI		(-0.86, 0.34)	
		p-value		0.3919	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.4
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Baseline			
		n	22	23	45
		Mean	3.05	3.09	3.07
		SD, SE	0.899, 0.192	0.668, 0.139	0.780, 0.116
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 3.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.4
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Male	Week 24	Observed			
		n	22	23	45
		Mean	4.09	3.57	3.82
		SD, SE	1.571, 0.335	1.237, 0.258	1.419, 0.212
		Median	4.00	3.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 5.00
		Min, Max	2.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.44 (0.314)	3.88 (0.280)	
		95% CI	(3.82, 5.06)	(3.33, 4.43)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.56 (0.382)	
		95% CI		(-1.31, 0.19)	
		p-value		0.1420	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.4
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female		N1	43	44	87
	Baseline	n	43	44	87
		Mean	3.00	3.20	3.10
		SD, SE	0.787, 0.120	0.594, 0.090	0.699, 0.075
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.4
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Baseline			
		n	43	44	87
		Mean	3.00	3.20	3.10
		SD, SE	0.787, 0.120	0.594, 0.090	0.699, 0.075
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.4
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 12	Observed			
		n	43	44	87
		Mean	3.49	3.39	3.44
		SD, SE	1.077, 0.164	1.224, 0.185	1.148, 0.123
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	2.50, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.51 (0.160)	3.41 (0.188)	
		95% CI	(3.20, 3.83)	(3.04, 3.78)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.10 (0.244)	
		95% CI		(-0.58, 0.38)	
		p-value		0.6790	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.4
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Baseline			
		n	42	44	86
		Mean	2.98	3.20	3.09
		SD, SE	0.780, 0.120	0.594, 0.090	0.697, 0.075
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 3.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.4
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Gender

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Sex = Female	Week 24	Observed			
		n	42	44	86
		Mean	3.71	3.52	3.62
		SD, SE	1.293, 0.200	1.248, 0.188	1.266, 0.137
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 7.0	2.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.73 (0.193)	3.55 (0.195)	
		95% CI	(3.35, 4.11)	(3.16, 3.93)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.18 (0.270)	
		95% CI		(-0.71, 0.35)	
		p-value		0.4986	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.5
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White		N1	53	55	108
	Baseline	n	53	55	108
		Mean	2.96	3.16	3.06
		SD, SE	0.854, 0.117	0.631, 0.085	0.752, 0.072
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.5
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Baseline			
		n	53	54	107
		Mean	2.96	3.15	3.06
		SD, SE	0.854, 0.117	0.627, 0.085	0.750, 0.073
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.5
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 12	Observed			
		n	53	54	107
		Mean	3.55	3.54	3.54
		SD, SE	1.119, 0.154	1.224, 0.167	1.168, 0.113
		Median	3.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.60 (0.155)	3.57 (0.175)	
		95% CI	(3.30, 3.90)	(3.23, 3.91)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.03 (0.221)	
		95% CI		(-0.46, 0.41)	
		p-value		0.8994	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.5
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Baseline			
		n	52	55	107
		Mean	2.98	3.16	3.07
		SD, SE	0.852, 0.118	0.631, 0.085	0.749, 0.072
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.50, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.5
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = White	Week 24	Observed			
		n	52	55	107
		Mean	3.83	3.60	3.71
		SD, SE	1.382, 0.192	1.300, 0.175	1.339, 0.129
		Median	4.00	3.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 5.00
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.87 (0.191)	3.64 (0.186)	
		95% CI	(3.50, 4.25)	(3.28, 4.01)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.23 (0.254)	
		95% CI		(-0.73, 0.27)	
		p-value		0.3665	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.5
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White		N1	13	13	26
	Baseline	n	13	13	26
		Mean	3.15	3.23	3.19
		SD, SE	0.689, 0.191	0.599, 0.166	0.634, 0.124
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.5
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Baseline			
		n	13	13	26
		Mean	3.15	3.23	3.19
		SD, SE	0.689, 0.191	0.599, 0.166	0.634, 0.124
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.5
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 12	Observed			
		n	13	13	26
		Mean	3.85	3.31	3.58
		SD, SE	1.144, 0.317	0.855, 0.237	1.027, 0.201
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	3.0, 7.0	2.0, 5.0	2.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.93 (0.292)	3.39 (0.264)	
		95% CI	(3.36, 4.50)	(2.87, 3.91)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.54 (0.381)	
		95% CI		(-1.29, 0.21)	
		p-value		0.1579	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.5
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Baseline			
		n	12	12	24
		Mean	3.08	3.17	3.13
		SD, SE	0.669, 0.193	0.577, 0.167	0.612, 0.125
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 3.50	3.00, 3.50	3.00, 3.50
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.5
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Race

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Race = Non-White	Week 24	Observed			
		n	12	12	24
		Mean	3.92	3.25	3.58
		SD, SE	1.505, 0.434	0.866, 0.250	1.248, 0.255
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.50	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	2.0, 5.0	2.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.94 (0.394)	3.46 (0.290)	
		95% CI	(3.17, 4.71)	(2.89, 4.03)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.48 (0.472)	
		95% CI		(-1.40, 0.45)	
		p-value		0.3106	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.6
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years		N1	36	31	67
	Baseline	n	36	31	67
		Mean	2.97	3.13	3.04
		SD, SE	0.941, 0.157	0.499, 0.090	0.767, 0.094
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 3.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.6
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	2.97	3.10	3.03
		SD, SE	0.941, 0.157	0.481, 0.088	0.764, 0.094
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 3.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.6
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 12	Observed			
		n	36	30	66
		Mean	3.61	3.57	3.59
		SD, SE	0.964, 0.161	1.006, 0.184	0.976, 0.120
		Median	3.00	4.00	3.50
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.66 (0.161)	3.58 (0.181)	
		95% CI	(3.34, 3.97)	(3.23, 3.93)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.08 (0.235)	
		95% CI		(-0.54, 0.38)	
		p-value		0.7421	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.6
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	2.97	3.13	3.04
		SD, SE	0.941, 0.157	0.499, 0.090	0.767, 0.094
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 3.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.6
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age <= 41 Years	Week 24	Observed			
		n	36	31	67
		Mean	3.81	3.65	3.73
		SD, SE	1.064, 0.177	1.226, 0.220	1.136, 0.139
		Median	4.00	3.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	2.0, 6.0	2.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.85 (0.177)	3.67 (0.219)	
		95% CI	(3.50, 4.20)	(3.24, 4.10)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.18 (0.273)	
		95% CI		(-0.71, 0.36)	
		p-value		0.5104	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.6
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years		N1	30	37	67
	Baseline	n	30	37	67
		Mean	3.03	3.22	3.13
		SD, SE	0.669, 0.122	0.712, 0.117	0.694, 0.085
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 3.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.6
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Baseline			
		n	30	37	67
		Mean	3.03	3.22	3.13
		SD, SE	0.669, 0.122	0.712, 0.117	0.694, 0.085
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 3.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.6
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 12	Observed			
		n	30	37	67
		Mean	3.60	3.43	3.51
		SD, SE	1.303, 0.238	1.281, 0.211	1.284, 0.157
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	2.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.67 (0.243)	3.50 (0.253)	
		95% CI	(3.19, 4.15)	(3.00, 3.99)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.17 (0.310)	
		95% CI		(-0.78, 0.44)	
		p-value		0.5811	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.6
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	3.04	3.19	3.13
		SD, SE	0.637, 0.120	0.710, 0.118	0.678, 0.085
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 3.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.6
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Age

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Age > 41 Years	Week 24	Observed			
		n	28	36	64
		Mean	3.89	3.44	3.64
		SD, SE	1.750, 0.331	1.252, 0.209	1.495, 0.187
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.50, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 5.00
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.93 (0.327)	3.55 (0.252)	
		95% CI	(3.29, 4.57)	(3.05, 4.04)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.38 (0.373)	
		95% CI		(-1.12, 0.35)	
		p-value		0.3047	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.7
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5		N1	41	39	80
	Baseline	n	41	39	80
		Mean	2.88	3.10	2.99
		SD, SE	0.812, 0.127	0.680, 0.109	0.755, 0.084
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 4.00	3.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.7
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Baseline			
		n	41	38	79
		Mean	2.88	3.08	2.97
		SD, SE	0.812, 0.127	0.673, 0.109	0.751, 0.084
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	3.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.7
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 12	Observed			
		n	41	38	79
		Mean	3.46	3.42	3.44
		SD, SE	1.120, 0.175	1.056, 0.171	1.083, 0.122
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 6.0	2.0, 6.0	1.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.59 (0.182)	3.55 (0.205)	
		95% CI	(3.23, 3.95)	(3.15, 3.95)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.03 (0.241)	
		95% CI		(-0.51, 0.44)	
		p-value		0.8866	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.7
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Baseline			
		n	40	39	79
		Mean	2.90	3.10	3.00
		SD, SE	0.810, 0.128	0.680, 0.109	0.751, 0.085
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 4.00	3.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.7
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat <= 62.5	Week 24	Observed			
		n	40	39	79
		Mean	3.68	3.51	3.59
		SD, SE	1.366, 0.216	1.254, 0.201	1.306, 0.147
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.79 (0.224)	3.66 (0.230)	
		95% CI	(3.35, 4.23)	(3.21, 4.11)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.14 (0.288)	
		95% CI		(-0.70, 0.43)	
		p-value		0.6369	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.7
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5		N1	25	29	54
	Baseline	n	25	29	54
		Mean	3.20	3.28	3.24
		SD, SE	0.816, 0.163	0.528, 0.098	0.671, 0.091
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.7
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Baseline			
		n	25	29	54
		Mean	3.20	3.28	3.24
		SD, SE	0.816, 0.163	0.528, 0.098	0.671, 0.091
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.7
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 12	Observed			
		n	25	29	54
		Mean	3.84	3.59	3.70
		SD, SE	1.106, 0.221	1.296, 0.241	1.207, 0.164
		Median	4.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.83 (0.213)	3.58 (0.237)	
		95% CI	(3.42, 4.25)	(3.12, 4.05)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.25 (0.318)	
		95% CI		(-0.87, 0.37)	
		p-value		0.4330	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.7
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Baseline			
		n	24	28	52
		Mean	3.17	3.25	3.21
		SD, SE	0.816, 0.167	0.518, 0.098	0.667, 0.092
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.7
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Stiffness at BL cat > 62.5	Week 24	Observed			
		n	24	28	52
		Mean	4.13	3.57	3.83
		SD, SE	1.424, 0.291	1.230, 0.232	1.339, 0.186
		Median	4.00	3.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 5.00
		Min, Max	2.0, 7.0	2.0, 6.0	2.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.09 (0.276)	3.61 (0.230)	
		95% CI	(3.55, 4.63)	(3.16, 4.06)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.48 (0.353)	
		95% CI		(-1.18, 0.21)	
		p-value		0.1706	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.8
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8		N1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	2.65	2.97	2.79
		SD, SE	0.789, 0.130	0.615, 0.112	0.729, 0.089
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	2.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.8
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	2.65	2.97	2.79
		SD, SE	0.789, 0.130	0.615, 0.112	0.729, 0.089
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	2.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.8
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 12	Observed			
		n	37	30	67
		Mean	3.68	3.27	3.49
		SD, SE	1.002, 0.165	1.112, 0.203	1.064, 0.130
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.98 (0.247)	3.55 (0.326)	
		95% CI	(3.49, 4.46)	(2.92, 4.19)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.42 (0.252)	
		95% CI		(-0.92, 0.07)	
		p-value		0.0930	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.8
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	2.67	2.97	2.80
		SD, SE	0.793, 0.132	0.615, 0.112	0.728, 0.090
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	2.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.8
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat <= 47.8	Week 24	Observed			
		n	36	30	66
		Mean	3.75	3.37	3.58
		SD, SE	1.228, 0.205	1.098, 0.200	1.177, 0.145
		Median	4.00	3.00	3.50
		Q1, Q3	3.00, 4.50	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	2.0, 6.0	2.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.04 (0.268)	3.65 (0.322)	
		95% CI	(3.51, 4.56)	(3.02, 4.29)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.38 (0.271)	
		95% CI		(-0.92, 0.15)	
		p-value		0.1554	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.8
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8		N1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	3.45	3.34	3.39
		SD, SE	0.632, 0.117	0.582, 0.094	0.602, 0.074
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.8
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	3.45	3.32	3.38
		SD, SE	0.632, 0.117	0.580, 0.095	0.602, 0.074
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.8
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 12	Observed			
		n	29	37	66
		Mean	3.52	3.68	3.61
		SD, SE	1.271, 0.236	1.180, 0.194	1.214, 0.149
		Median	3.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.52 (0.230)	3.66 (0.189)	
		95% CI	(3.07, 3.97)	(3.29, 4.03)	
		LS Mean Difference (SE)		0.14 (0.302)	
		95% CI		(-0.45, 0.74)	
		p-value		0.6329	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.8
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	3.43	3.32	3.37
		SD, SE	0.634, 0.120	0.580, 0.095	0.601, 0.075
		Median	3.50	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.8
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Physical Function at BL cat > 47.8	Week 24	Observed			
		n	28	37	65
		Mean	3.96	3.68	3.80
		SD, SE	1.598, 0.302	1.334, 0.219	1.449, 0.180
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 5.00	3.00, 5.00
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.95 (0.290)	3.70 (0.216)	
		95% CI	(3.38, 4.52)	(3.28, 4.13)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.25 (0.365)	
		95% CI		(-0.96, 0.47)	
		p-value		0.5013	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.9
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50		N1	42	32	74
	Baseline	n	42	32	74
		Mean	2.71	2.94	2.81
		SD, SE	0.805, 0.124	0.619, 0.109	0.734, 0.085
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	2.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.9
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Baseline			
		n	42	32	74
		Mean	2.71	2.94	2.81
		SD, SE	0.805, 0.124	0.619, 0.109	0.734, 0.085
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	2.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.9
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 12	Observed			
		n	42	32	74
		Mean	3.76	3.19	3.51
		SD, SE	1.031, 0.159	0.998, 0.176	1.050, 0.122
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	2.50, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 6.0	2.0, 6.0	2.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.94 (0.168)	3.38 (0.210)	
		95% CI	(3.61, 4.27)	(2.97, 3.79)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.57 (0.236)	
		95% CI		(-1.03, -0.10)	
		p-value		0.0165	
		HedgesG (95% CI)		-0.551 (-1.020; -0.083)	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.9
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Baseline			
		n	41	32	73
		Mean	2.73	2.94	2.82
		SD, SE	0.807, 0.126	0.619, 0.109	0.733, 0.086
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	2.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.9
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat <= 50	Week 24	Observed			
		n	41	32	73
		Mean	3.98	3.28	3.67
		SD, SE	1.332, 0.208	1.054, 0.186	1.259, 0.147
		Median	4.00	3.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.14 (0.220)	3.47 (0.222)	
		95% CI	(3.71, 4.58)	(3.04, 3.91)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.67 (0.271)	
		95% CI		(-1.21, -0.14)	
		p-value		0.0131	
		HedgesG (95% CI)		-0.551 (-1.020; -0.083)	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.9
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50		N1	24	35	59
	Baseline	n	24	35	59
		Mean	3.50	3.40	3.44
		SD, SE	0.590, 0.120	0.553, 0.093	0.565, 0.074
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.9
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Baseline			
		n	24	34	58
		Mean	3.50	3.38	3.43
		SD, SE	0.590, 0.120	0.551, 0.095	0.565, 0.074
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.9
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 12	Observed			
		n	24	34	58
		Mean	3.33	3.79	3.60
		SD, SE	1.239, 0.253	1.250, 0.214	1.256, 0.165
		Median	3.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.34 (0.243)	3.78 (0.210)	
		95% CI	(2.86, 3.81)	(3.36, 4.19)	
		LS Mean Difference (SE)		0.44 (0.323)	
		95% CI		(-0.19, 1.08)	
		p-value		0.1720	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.9
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Baseline			
		n	23	34	57
		Mean	3.48	3.38	3.42
		SD, SE	0.593, 0.124	0.551, 0.095	0.565, 0.075
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.9
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Pain Score at BL cat > 50	Week 24	Observed			
		n	23	34	57
		Mean	3.61	3.79	3.72
		SD, SE	1.500, 0.313	1.366, 0.234	1.411, 0.187
		Median	3.00	3.50	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 5.00	3.00, 5.00
		Min, Max	1.0, 7.0	2.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.60 (0.294)	3.82 (0.232)	
		95% CI	(3.02, 4.18)	(3.37, 4.28)	
		LS Mean Difference (SE)		0.22 (0.377)	
		95% CI		(-0.51, 0.96)	
		p-value		0.5507	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.10
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5		N1	37	30	67
	Baseline	n	37	30	67
		Mean	2.65	2.93	2.78
		SD, SE	0.789, 0.130	0.583, 0.106	0.714, 0.087
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	2.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.10
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Baseline			
		n	37	30	67
		Mean	2.65	2.93	2.78
		SD, SE	0.789, 0.130	0.583, 0.106	0.714, 0.087
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	2.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.10
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 12	Observed			
		n	37	30	67
		Mean	3.68	3.40	3.55
		SD, SE	1.002, 0.165	1.133, 0.207	1.063, 0.130
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 6.0	2.0, 6.0	2.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.96 (0.247)	3.67 (0.328)	
		95% CI	(3.47, 4.44)	(3.03, 4.31)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.29 (0.256)	
		95% CI		(-0.79, 0.21)	
		p-value		0.2592	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.10
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	2.67	2.93	2.79
		SD, SE	0.793, 0.132	0.583, 0.106	0.713, 0.088
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	2.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.10
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat <= 49.5	Week 24	Observed			
		n	36	30	66
		Mean	3.75	3.40	3.59
		SD, SE	1.228, 0.205	1.102, 0.201	1.176, 0.145
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.50	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	2.0, 6.0	2.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.02 (0.268)	3.67 (0.321)	
		95% CI	(3.50, 4.54)	(3.04, 4.30)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.35 (0.272)	
		95% CI		(-0.88, 0.18)	
		p-value		0.1973	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.10
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5		N1	29	38	67
	Baseline	n	29	38	67
		Mean	3.45	3.37	3.40
		SD, SE	0.632, 0.117	0.589, 0.096	0.605, 0.074
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.10
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Baseline			
		n	29	37	66
		Mean	3.45	3.35	3.39
		SD, SE	0.632, 0.117	0.588, 0.097	0.605, 0.074
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.10
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 12	Observed			
		n	29	37	66
		Mean	3.52	3.57	3.55
		SD, SE	1.271, 0.236	1.191, 0.196	1.218, 0.150
		Median	3.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.52 (0.230)	3.56 (0.190)	
		95% CI	(3.07, 3.97)	(3.18, 3.93)	
		LS Mean Difference (SE)		0.04 (0.302)	
		95% CI		(-0.55, 0.63)	
		p-value		0.8978	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.10
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Baseline			
		n	28	37	65
		Mean	3.43	3.35	3.38
		SD, SE	0.634, 0.120	0.588, 0.097	0.604, 0.075
		Median	3.50	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.10
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
WOMAC Total Score at BL cat > 49.5	Week 24	Observed			
		n	28	37	65
		Mean	3.96	3.65	3.78
		SD, SE	1.598, 0.302	1.338, 0.220	1.452, 0.180
		Median	4.00	3.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 5.00
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.95 (0.290)	3.68 (0.217)	
		95% CI	(3.38, 4.52)	(3.26, 4.11)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.27 (0.365)	
		95% CI		(-0.98, 0.45)	
		p-value		0.4634	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.11
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes		N1	44	47	91
	Baseline	n	44	47	91
		Mean	3.05	3.19	3.12
		SD, SE	0.806, 0.121	0.613, 0.089	0.712, 0.075
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.11
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	44	47	91
		Mean	3.05	3.19	3.12
		SD, SE	0.806, 0.121	0.613, 0.089	0.712, 0.075
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.11
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Observed			
		n	44	47	91
		Mean	3.45	3.60	3.53
		SD, SE	1.150, 0.173	1.228, 0.179	1.186, 0.124
		Median	3.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.50 (0.166)	3.65 (0.190)	
		95% CI	(3.18, 3.83)	(3.28, 4.02)	
		LS Mean Difference (SE)		0.15 (0.247)	
		95% CI		(-0.34, 0.63)	
		p-value		0.5543	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.11
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	42	46	88
		Mean	3.05	3.17	3.11
		SD, SE	0.795, 0.123	0.608, 0.090	0.702, 0.075
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.11
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Observed			
		n	42	46	88
		Mean	3.83	3.50	3.66
		SD, SE	1.378, 0.213	1.206, 0.178	1.294, 0.138
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 4.50
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.87 (0.201)	3.58 (0.188)	
		95% CI	(3.47, 4.26)	(3.21, 3.95)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.29 (0.271)	
		95% CI		(-0.82, 0.24)	
		p-value		0.2824	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.11
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No		N1	22	21	43
	Baseline	n	22	21	43
		Mean	2.91	3.14	3.02
		SD, SE	0.868, 0.185	0.655, 0.143	0.771, 0.118
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.11
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Baseline			
		n	22	20	42
		Mean	2.91	3.10	3.00
		SD, SE	0.868, 0.185	0.641, 0.143	0.765, 0.118
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 3.50	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.11
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 12	Observed			
		n	22	20	42
		Mean	3.91	3.25	3.60
		SD, SE	1.019, 0.217	0.967, 0.216	1.037, 0.160
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	3.0, 7.0	2.0, 6.0	2.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.01 (0.253)	3.28 (0.230)	
		95% CI	(3.51, 4.50)	(2.83, 3.73)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.73 (0.287)	
		95% CI		(-1.29, -0.17)	
		p-value		0.0108	
		HedgesG (95% CI)		-0.635 (-1.255; -0.014)	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.11
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Baseline			
		n	22	21	43
		Mean	2.91	3.14	3.02
		SD, SE	0.868, 0.185	0.655, 0.143	0.771, 0.118
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	2.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.11
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Pain Medication Use at BL cat=No	Week 24	Observed			
		n	22	21	43
		Mean	3.86	3.62	3.74
		SD, SE	1.457, 0.311	1.322, 0.288	1.382, 0.211
		Median	4.00	3.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	2.0, 6.0	2.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.96 (0.338)	3.67 (0.308)	
		95% CI	(3.30, 4.63)	(3.07, 4.28)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.29 (0.406)	
		95% CI		(-1.09, 0.50)	
		p-value		0.4712	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.12
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes		N1	13	17	30
	Baseline	n	13	17	30
		Mean	2.92	3.59	3.30
		SD, SE	0.954, 0.265	0.507, 0.123	0.794, 0.145
		Median	3.00	4.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	3.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.12
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	13	17	30
		Mean	2.92	3.59	3.30
		SD, SE	0.954, 0.265	0.507, 0.123	0.794, 0.145
		Median	3.00	4.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	3.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.12
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 12	Observed			
		n	13	17	30
		Mean	3.92	3.35	3.60
		SD, SE	1.498, 0.415	0.996, 0.242	1.248, 0.228
		Median	4.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 6.0	1.0, 5.0	1.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.02 (0.358)	3.40 (0.252)	
		95% CI	(3.32, 4.73)	(2.91, 3.89)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.63 (0.433)	
		95% CI		(-1.47, 0.22)	
		p-value		0.1487	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.12
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	13	16	29
		Mean	2.92	3.56	3.28
		SD, SE	0.954, 0.265	0.512, 0.128	0.797, 0.148
		Median	3.00	4.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	3.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.12
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL = Yes	Week 24	Observed			
		n	13	16	29
		Mean	4.00	3.38	3.66
		SD, SE	1.354, 0.376	1.147, 0.287	1.261, 0.234
		Median	4.00	3.00	4.00
		Q1, Q3	4.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 5.00
		Min, Max	1.0, 6.0	2.0, 6.0	1.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.10 (0.314)	3.49 (0.295)	
		95% CI	(3.49, 4.72)	(2.91, 4.07)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.61 (0.429)	
		95% CI		(-1.45, 0.23)	
		p-value		0.1547	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.12
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No		N1	53	51	104
	Baseline	n	53	51	104
		Mean	3.02	3.04	3.03
		SD, SE	0.796, 0.109	0.599, 0.084	0.703, 0.069
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 3.00	3.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.12
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Baseline			
		n	53	50	103
		Mean	3.02	3.02	3.02
		SD, SE	0.796, 0.109	0.589, 0.083	0.700, 0.069
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 3.00	3.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.12
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 12	Observed			
		n	53	50	103
		Mean	3.53	3.54	3.53
		SD, SE	1.012, 0.139	1.216, 0.172	1.110, 0.109
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.57 (0.144)	3.57 (0.184)	
		95% CI	(3.28, 3.85)	(3.21, 3.93)	
		LS Mean Difference (SE)		0.00 (0.217)	
		95% CI		(-0.42, 0.43)	
		p-value		0.9951	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.12
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Baseline			
		n	51	51	102
		Mean	3.02	3.04	3.03
		SD, SE	0.787, 0.110	0.599, 0.084	0.696, 0.069
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 3.00	3.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.12
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgrooup: Opioid Pain Medication Use at Baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Opioid Pain Medication Use at BL cat = No	Week 24	Observed			
		n	51	51	102
		Mean	3.80	3.59	3.70
		SD, SE	1.414, 0.198	1.268, 0.178	1.341, 0.133
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.83 (0.198)	3.62 (0.196)	
		95% CI	(3.44, 4.21)	(3.24, 4.01)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.20 (0.260)	
		95% CI		(-0.71, 0.31)	
		p-value		0.4375	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.14
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes		N1	38	32	70
	Baseline	n	38	32	70
		Mean	3.16	3.25	3.20
		SD, SE	0.718, 0.116	0.440, 0.078	0.604, 0.072
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 3.50	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	3.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.14
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Baseline			
		n	38	31	69
		Mean	3.16	3.23	3.19
		SD, SE	0.718, 0.116	0.425, 0.076	0.601, 0.072
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 3.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	3.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.14
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 12	Observed			
		n	38	31	69
		Mean	3.74	3.42	3.59
		SD, SE	1.057, 0.172	1.285, 0.231	1.167, 0.141
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	2.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.79 (0.174)	3.48 (0.233)	
		95% CI	(3.45, 4.14)	(3.03, 3.94)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.31 (0.279)	
		95% CI		(-0.86, 0.24)	
		p-value		0.2657	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.14
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Baseline			
		n	36	31	67
		Mean	3.17	3.23	3.19
		SD, SE	0.697, 0.116	0.425, 0.076	0.584, 0.071
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 3.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	3.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.14
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = Yes	Week 24	Observed			
		n	36	31	67
		Mean	3.86	3.48	3.69
		SD, SE	1.150, 0.192	1.363, 0.245	1.258, 0.154
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.89 (0.187)	3.60 (0.253)	
		95% CI	(3.52, 4.26)	(3.11, 4.10)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.29 (0.306)	
		95% CI		(-0.89, 0.31)	
		p-value		0.3490	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.14
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No		N1	28	36	64
	Baseline	n	28	36	64
		Mean	2.79	3.11	2.97
		SD, SE	0.917, 0.173	0.747, 0.125	0.835, 0.104
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.14
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	2.79	3.11	2.97
		SD, SE	0.917, 0.173	0.747, 0.125	0.835, 0.104
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.14
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 12	Observed			
		n	28	36	64
		Mean	3.43	3.56	3.50
		SD, SE	1.200, 0.227	1.054, 0.176	1.113, 0.139
		Median	4.00	4.00	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.47 (0.236)	3.58 (0.194)	
		95% CI	(3.01, 3.93)	(3.20, 3.96)	
		LS Mean Difference (SE)		0.11 (0.278)	
		95% CI		(-0.44, 0.65)	
		p-value		0.6993	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.14
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	2.79	3.11	2.97
		SD, SE	0.917, 0.173	0.747, 0.125	0.835, 0.104
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.14
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: Active fractures and pseudo-fractures at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
Active fractures and pseudo-fractures at BL = No	Week 24	Observed			
		n	28	36	64
		Mean	3.82	3.58	3.69
		SD, SE	1.679, 0.317	1.131, 0.188	1.390, 0.174
		Median	4.00	3.00	4.00
		Q1, Q3	2.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 5.00
		Min, Max	1.0, 7.0	2.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.86 (0.329)	3.60 (0.208)	
		95% CI	(3.22, 4.51)	(3.20, 4.01)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.26 (0.358)	
		95% CI		(-0.96, 0.44)	
		p-value		0.4718	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.15
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = High		N1	29	37	66
	Baseline	n	29	37	66
		Mean	3.34	3.41	3.38
		SD, SE	0.721, 0.134	0.599, 0.098	0.651, 0.080
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.15
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = High	Week 12	Baseline			
		n	29	36	65
		Mean	3.34	3.39	3.37
		SD, SE	0.721, 0.134	0.599, 0.100	0.651, 0.081
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.15
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = High	Week 12	Observed			
		n	29	36	65
		Mean	3.76	3.50	3.62
		SD, SE	1.123, 0.209	1.108, 0.185	1.114, 0.138
		Median	3.00	3.50	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.76 (0.202)	3.49 (0.199)	
		95% CI	(3.36, 4.15)	(3.10, 3.88)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.27 (0.282)	
		95% CI		(-0.82, 0.28)	
		p-value		0.3367	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.15
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = High	Week 24	Baseline			
		n	28	36	64
		Mean	3.32	3.39	3.36
		SD, SE	0.723, 0.137	0.599, 0.100	0.651, 0.081
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.15
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = High	Week 24	Observed			
		n	28	36	64
		Mean	3.93	3.53	3.70
		SD, SE	1.120, 0.212	1.253, 0.209	1.204, 0.151
		Median	4.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	3.00, 4.50	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	3.0, 7.0	1.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.91 (0.204)	3.55 (0.220)	
		95% CI	(3.51, 4.31)	(3.12, 3.98)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.36 (0.297)	
		95% CI		(-0.94, 0.22)	
		p-value		0.2284	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.15
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = Low		N1	36	30	66
	Baseline	n	36	30	66
		Mean	2.69	2.90	2.79
		SD, SE	0.786, 0.131	0.548, 0.100	0.691, 0.085
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	3.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.15
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Baseline			
		n	36	30	66
		Mean	2.69	2.90	2.79
		SD, SE	0.786, 0.131	0.548, 0.100	0.691, 0.085
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	3.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.15
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = Low	Week 12	Observed			
		n	36	30	66
		Mean	3.50	3.50	3.50
		SD, SE	1.134, 0.189	1.253, 0.229	1.180, 0.145
		Median	4.00	3.50	4.00
		Q1, Q3	3.00, 4.00	3.00, 4.00	3.00, 4.00
		Min, Max	1.0, 6.0	1.0, 6.0	1.0, 6.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	3.75 (0.213)	3.65 (0.242)	
		95% CI	(3.34, 4.17)	(3.18, 4.13)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.10 (0.292)	
		95% CI		(-0.67, 0.47)	
		p-value		0.7281	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.15
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Baseline			
		n	35	30	65
		Mean	2.71	2.90	2.80
		SD, SE	0.789, 0.133	0.548, 0.100	0.689, 0.085
		Median	3.00	3.00	3.00
		Q1, Q3	2.00, 3.00	3.00, 3.00	3.00, 3.00
		Min, Max	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.0

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 2.2.8.24.15
Subgroup Analysis: Patient global impression of improvement as measured by PGI-I
24 Weeks Analysis
Subgroup: 6MWT at baseline

Subgroup	Visit	Statistics	Placebo (N=66)	KRN23 (N=68)	Total (N=134)
6MWT score at BL = Low	Week 24	Observed			
		n	35	30	65
		Mean	3.80	3.57	3.69
		SD, SE	1.605, 0.271	1.251, 0.228	1.446, 0.179
		Median	4.00	3.00	4.00
		Q1, Q3	2.00, 5.00	3.00, 4.00	3.00, 5.00
		Min, Max	1.0, 7.0	2.0, 6.0	1.0, 7.0
		GEE Estimates			
		LS Mean (SE)	4.04 (0.288)	3.72 (0.248)	
		95% CI	(3.48, 4.61)	(3.23, 4.21)	
		LS Mean Difference (SE)		-0.32 (0.337)	
		95% CI		(-0.98, 0.34)	
		p-value		0.3372	

Patient Global Impression of Severity (PGI-S) is taken at baseline visit with 4-point scale: 1 = Normal; 2 = Mild; 3 = Moderate; 4 = Severe. The PGI-I measures the improvement from baseline at post-baseline visit with 7-point scale: 1 = Very much better; 2 = Much better; 3 = A little better; 4 = No change; 5 = A little worse; 6 = Much worse; 7 = Very much worse.
The actual randomization stratification is based on the mean of the 7 days of BPI Average Pain diary scores prior to baseline visit.
The GEE Estimates are from the GEE model which includes the PGI-I as the dependent variable, actual randomization stratification, visit, treatment and visit by treatment as fixed factors, with compound symmetry covariance structure.
The baseline summary at each post-baseline visit is based on baseline of the subjects who had non-missing results at given visit.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADPGI.sas7bdat Program source: s_pgii.sas

Table 5.1.2.12.1
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Worst Pain <= 6.0 TEAE	Placebo (27)	25 (92.6%)				
	Burosumab (17)		>999.999	1.080	40896	0.074
		17 (100.0%)	<0.001, >999.999	0.971, 1.202	0.000, 23E148	-0.025, 0.173
			0.9728	0.5148	0.950	0.5148

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.1
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Worst Pain > 6.0	TEAE	Placebo (39)	37 (94.9%)				
		Burosumab (51)		0.523	0.951	0.523	-0.047
			46 (90.2%)	0.092, 2.963	0.846, 1.068	0.094, 2.892	-0.154, 0.060
				0.4592	0.6943	0.457	0.6943

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.1
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (39)	13 (33.3%)				
		Burosumab (51)		0.214	0.294	0.214	-0.235
			5 (9.8%)	0.066, 0.687	0.115, 0.755	0.067, 0.676	-0.404, -0.066
				0.0102	0.0077	0.009	0.0077

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.24.1
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Worst Pain > 6.0	TEAE	Placebo (39)	37 (94.9%)				
		Burosumab (51)		0.826	0.992	0.826	-0.008
			48 (94.1%)	0.125, 5.451	0.898, 1.097	0.129, 5.308	-0.102, 0.087
				0.8412	1.0000	0.841	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.1
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Arthralgia	Placebo (39)	12 (30.8%)				
	Burosumab (51)		0.297	0.382	0.297	-0.190
		6 (11.8%)	0.097, 0.908	0.158, 0.928	0.099, 0.894	-0.360, -0.020
			0.0337	0.0340	0.031	0.0340

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.1
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Worst Pain <= 6.0 TEAE	Placebo (27)	24 (88.9%)				
	Burosumab (17)		2.118	1.059	2.118	0.052
		16 (94.1%)	0.179, 25.097	0.886, 1.266	0.193, 23.289	-0.111, 0.215
			0.5430	1.0000	0.539	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.12.2
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Average Pain <= 6.0	TEAE	Placebo (49)	46 (93.9%)				
		Burosumab (48)		1.131	0.999	1.131	-0.001
			45 (93.8%)	0.207, 6.188	0.902, 1.106	0.211, 6.054	-0.097, 0.095
				0.8861	1.0000	0.886	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.2
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (49)	12 (24.5%)				
		Burosumab (48)		0.216	0.255	0.216	-0.182
			3 (6.3%)	0.055, 0.845	0.077, 0.848	0.056, 0.831	-0.321, -0.044
				0.0281	0.0224	0.026	0.0224

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.2
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Average Pain > 6.0 TEAE	Placebo (17)	16 (94.1%)				
	Burosumab (20)		0.500	0.956	0.500	-0.041
		18 (90.0%)	0.035, 7.075	0.792, 1.154	0.039, 6.439	-0.214, 0.131
			0.5984	1.0000	0.595	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.2
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (17)	5 (31.3%)				
		Burosumab (20)		0.224	0.320	0.224	-0.213
			2 (10.0%)	0.033, 1.534	0.071, 1.437	0.035, 1.430	-0.475, 0.050
				0.1231	0.2036	0.114	0.2036

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.24.2
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Average Pain > 6.0 TEAE	Placebo (17)	16 (94.1%)				
	Burosumab (20)		1.100	1.009	1.100	0.009
		19 (95.0%)	0.054, 22.273	0.864, 1.179	0.060, 20.013	-0.138, 0.156
			0.9490	1.0000	0.949	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.2
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (17)	5 (29.4%)				
		Burosumab (20)		0.364	0.510	0.364	-0.144
			3 (15.0%)	0.062, 2.127	0.142, 1.829	0.066, 1.997	-0.411, 0.123
				0.2529	0.4283	0.245	0.4283

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.2
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Average Pain <= 6.0 TEAE	Placebo (49)	45 (91.8%)				
	Burosumab (48)		1.262	1.021	1.262	0.019
		45 (93.8%)	0.258, 6.164	0.914, 1.141	0.264, 6.040	-0.084, 0.122
			0.7712	1.0000	0.771	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.2
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Arthralgia	Placebo (49)	11 (22.4%)				
	Burosumab (48)		0.246	0.278	0.246	-0.162
		3 (6.3%)	0.062, 0.975	0.083, 0.936	0.063, 0.958	-0.297, -0.027
			0.0460	0.0404	0.043	0.0404

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.12.3
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Region North America/EU	TEAE	Placebo (58)	55 (94.8%)				
		Burosumab (58)		0.758	0.982	0.758	-0.017
			54 (93.1%)	0.158, 3.632	0.895, 1.077	0.161, 3.571	-0.104, 0.069
				0.7262	1.0000	0.726	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.3
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (58)	16 (27.6%)				
		Burosumab (58)		0.247	0.313	0.247	-0.190
			5 (8.6%)	0.082, 0.740	0.123, 0.797	0.083, 0.731	-0.325, -0.054
				0.0129	0.0145	0.012	0.0145

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.24.3
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Region North America/EU	TEAE	Placebo (58)	56 (96.6%)				
		Burosumab (58)		0.482	0.964	0.482	-0.034
			54 (93.1%)	0.083, 2.801	0.885, 1.050	0.085, 2.748	-0.115, 0.046
				0.4130	0.6791	0.411	0.6791

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.3
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
	Arthralgia	Placebo (58)	16 (27.6%)				
		Burosumab (58)		0.301	0.375	0.301	-0.172
			6 (10.3%)	0.107, 0.851	0.158, 0.890	0.108, 0.841	-0.312, -0.033
				0.0239	0.0314	0.022	0.0314

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.3
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Region Asia	TEAE	Placebo (8)	5 (62.5%)				
		Burosumab (10)		>999.999	1.600	40141	0.375
			10 (100.0%)	<0.001, >999.999	0.935, 2.737	0.000, 12E102	0.040, 0.710
				0.9848	0.0686	0.927	0.0686

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.12.4
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Gender Male	TEAE	Placebo (23)	21 (91.3%)				
		Burosumab (24)		1.164	1.004	1.164	0.004
			22 (91.7%)	0.133, 10.167	0.843, 1.195	0.142, 9.565	-0.156, 0.163
				0.8882	1.0000	0.888	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.4
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Gender Female	TEAE	Placebo (43)	41 (95.3%)				
		Burosumab (44)		0.692	0.977	0.692	-0.022
			41 (93.2%)	0.105, 4.567	0.881, 1.084	0.108, 4.443	-0.119, 0.076
				0.6988	1.0000	0.698	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.4
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (43)	14 (32.6%)				
		Burosumab (44)		0.216	0.279	0.216	-0.235
			4 (9.1%)	0.063, 0.745	0.100, 0.781	0.064, 0.732	-0.398, -0.071
				0.0159	0.0084	0.014	0.0084

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.24.4
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Sex Male	TEAE	Placebo (23)	21 (91.3%)				
		Burosumab (24)		0.705	0.958	0.705	-0.038
			21 (87.5%)	0.095, 5.225	0.787, 1.167	0.101, 4.938	-0.213, 0.137
				0.7264	1.0000	0.725	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.4
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Sex Female	TEAE	Placebo (43)	40 (93.0%)				
		Burosumab (44)		3.186	1.051	3.186	0.047
			43 (97.7%)	0.300, 33.876	0.957, 1.153	0.310, 32.716	-0.041, 0.135
				0.3324	0.3604	0.330	0.3604

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.4
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Arthralgia	Placebo (43)	13 (30.2%)				
	Burosumab (44)		0.246	0.301	0.246	-0.211
		4 (9.1%)	0.071, 0.853	0.106, 0.850	0.072, 0.838	-0.373, -0.050
			0.0276	0.0158	0.025	0.0158

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.12.5
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Race White	TEAE	Placebo (53)	50 (94.3%)				
		Burosumab (55)		0.799	0.983	0.799	-0.016
			51 (92.7%)	0.166, 3.856	0.890, 1.085	0.169, 3.786	-0.109, 0.077
				0.7780	1.0000	0.777	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.5
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (53)	14 (26.4%)				
		Burosumab (55)		0.161	0.206	0.161	-0.210
			3 (5.5%)	0.042, 0.610	0.063, 0.678	0.043, 0.600	-0.343, -0.077
				0.0077	0.0033	0.007	0.0033

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.5
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Race Non-White	TEAE	Placebo (13)	12 (92.3%)				
		Burosumab (13)		1.286	1.000	1.286	0.000
			12 (92.3%)	0.047, 35.191	0.801, 1.248	0.056, 29.341	-0.205, 0.205
				0.8763	1.0000	0.875	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.24.5
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Race White	TEAE	Placebo (53)	51 (96.2%)				
		Burosumab (55)		0.502	0.964	0.502	-0.035
			51 (92.7%)	0.086, 2.935	0.880, 1.056	0.088, 2.875	-0.121, 0.051
				0.4407	0.6788	0.439	0.6788

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.5
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
	Arthralgia	Placebo (53)	14 (26.4%)				
		Burosumab (55)		0.215	0.275	0.215	-0.191
			4 (7.3%)	0.064, 0.721	0.097, 0.783	0.065, 0.711	-0.329, -0.054
				0.0133	0.0096	0.012	0.0096

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.5
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Race Non-White	TEAE	Placebo (13)	10 (76.9%)				
		Burosumab (13)		>999.999	1.300	87414	0.231
			13 (100.0%)	<0.001, >999.999	0.965, 1.751	0.000, 17E149	0.002, 0.460
				0.9809	0.2200	0.947	0.2200

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.12.6
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Age Group <=41 years TEAE	Placebo (36)	34 (94.4%)				
	Burosumab (31)		0.997	0.991	0.997	-0.009
		29 (93.5%)	0.120, 8.276	0.877, 1.119	0.125, 7.951	-0.123, 0.105
			0.9975	1.0000	0.997	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.6
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (36)	9 (25.0%)				
		Burosumab (31)		0.331	0.387	0.331	-0.153
			3 (9.7%)	0.078, 1.400	0.115, 1.305	0.080, 1.362	-0.329, 0.022
				0.1305	0.1228	0.126	0.1228

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.6
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Age Group >41 years	TEAE	Placebo (30)	28 (93.3%)				
		Burosumab (37)		0.788	0.985	0.788	-0.014
			34 (91.9%)	0.116, 5.338	0.860, 1.127	0.121, 5.148	-0.140, 0.111
				0.8042	1.0000	0.803	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.6
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (30)	8 (26.7%)				
		Burosumab (37)		0.139	0.203	0.139	-0.213
			2 (5.4%)	0.025, 0.782	0.046, 0.884	0.025, 0.757	-0.387, -0.038
				0.0258	0.0344	0.023	0.0344

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.24.6
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Age Group <=41 years TEAE	Placebo (36)	32 (88.9%)				
	Burosumab (31)		1.813	1.052	1.813	0.047
		29 (93.5%)	0.297, 11.083	0.908, 1.220	0.307, 10.710	-0.088, 0.181
			0.5139	0.6784	0.512	0.6784

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.6
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
	Arthralgia	Placebo (36)	9 (25.0%)				
		Burosumab (31)		0.331	0.387	0.331	-0.153
			3 (9.7%)	0.078, 1.400	0.115, 1.305	0.080, 1.362	-0.329, 0.022
				0.1305	0.1228	0.126	0.1228

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.6
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Age Group >41 years	TEAE	Placebo (30)	29 (96.7%)				
		Burosumab (37)		0.587	0.979	0.587	-0.021
			35 (94.6%)	0.048, 7.233	0.884, 1.083	0.050, 6.898	-0.118, 0.076
				0.6731	1.0000	0.672	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.6
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
	Arthralgia	Placebo (30)	7 (23.3%)				
		Burosumab (37)		0.240	0.347	0.240	-0.152
			3 (8.1%)	0.049, 1.179	0.098, 1.230	0.051, 1.144	-0.327, 0.023
				0.0780	0.0982	0.073	0.0982

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.12.9
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Pain Medication Use at Baseline	TEAE	Placebo (44)	42 (95.5%)				
Yes		Burosumab (47)		0.701	0.981	0.701	-0.018
			44 (93.6%)	0.107, 4.569	0.889, 1.082	0.110, 4.451	-0.111, 0.075
				0.7070	1.0000	0.706	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.9
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (44)	12 (27.3%)				
		Burosumab (47)		0.255	0.312	0.255	-0.188
			4 (8.5%)	0.073, 0.886	0.109, 0.896	0.075, 0.871	-0.342, -0.034
				0.0319	0.0267	0.029	0.0267

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.9
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Pain Medication at Baseline No	TEAE	Placebo (22)	20 (90.9%)				
		Burosumab (21)		1.038	0.995	1.038	-0.004
			19 (90.5%)	0.119, 9.091	0.822, 1.205	0.127, 8.499	-0.178, 0.169
				0.9721	1.0000	0.972	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.24.9
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Pain Medication Use at Baseline Yes	TEAE	Placebo (44)	42 (95.5%)				
		Burosumab (47)		0.701	0.981	0.701	-0.018
			44 (93.6%)	0.107, 4.569	0.889, 1.082	0.110, 4.451	-0.111, 0.075
				0.7070	1.0000	0.706	1.0000
				0.9990	1.0000	0.999	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.9
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Arthralgia	Placebo (44)	11 (25.0%)				
	Burosumab (47)		0.369	0.426	0.369	-0.144
		5 (10.6%)	0.114, 1.199	0.161, 1.127	0.116, 1.180	-0.299, 0.012
			0.0964	0.0991	0.093	0.0991

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.9
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Pain Medication Use at Baseline No	TEAE	Placebo (22)	19 (86.4%)				
		Burosumab (21)		1.909	1.103	1.909	0.089
			20 (95.2%)	0.152, 24.016	0.910, 1.336	0.164, 22.202	-0.081, 0.259
				0.6084	0.6069	0.605	0.6069

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.12.10
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Opioid Pain Medication Use at Baseline Yes	TEAE					
	Placebo (13)	13 (100.0%)				
	Burosumab (17)		<0.001	0.941	0.000	0.059
		16 (94.1%)	<0.001, >999.999	0.836, 1.060	0.000, 15E144	-0.053, 0.171
			0.9831	1.0000	0.954	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.10
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (13)	5 (38.5%)				
		Burosumab (17)		0.174	0.306	0.174	-0.267
			2 (11.8%)	0.021, 1.434	0.070, 1.333	0.023, 1.300	-0.573, 0.039
				0.1003	0.1897	0.088	0.1897

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.10
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Opioid Pain Medication at Baseline No TEAE	Placebo (53)	49 (92.5%)				
	Burosumab (51)		0.996	0.997	0.996	-0.003
		47 (92.2%)	0.228, 4.350	0.892, 1.114	0.232, 4.274	-0.105, 0.100
			0.9961	1.0000	0.996	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.24.10
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Opioid Pain Medication Use at Baseline Yes	TEAE					
	Placebo (13)	13 (100.0%)				
	Burosumab (17)		<0.001	0.941	0.000	0.059
		16 (94.1%)	<0.001, >999.999	0.836, 1.060	0.000, 15E144	-0.053, 0.171
			0.9831	1.0000	0.954	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.10
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Opioid Pain Medication Use at Baseline No	TEAE					
	Placebo (53)	48 (90.6%)				
	Burosumab (51)		1.531	1.039	1.531	0.036
		48 (94.1%)	0.335, 6.996	0.930, 1.161	0.341, 6.868	-0.066, 0.137
			0.5797	0.7159	0.578	0.7159

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.10
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
	Arthralgia	Placebo (53)	12 (22.6%)				
		Burosumab (51)		0.354	0.433	0.354	-0.128
			5 (9.8%)	0.111, 1.122	0.164, 1.142	0.113, 1.106	-0.268, 0.011
				0.0771	0.1111	0.074	0.1111

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.12.7
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Stiffness at Baseline <=62.5	TEAE	Placebo (41)	38 (92.7%)				
		Burosumab (39)		0.926	0.996	0.926	-0.004
			36 (92.3%)	0.168, 5.104	0.879, 1.128	0.172, 4.967	-0.119, 0.112
				0.9284	1.0000	0.928	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.7
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (41)	12 (29.3%)				
		Burosumab (39)		0.191	0.263	0.191	-0.216
			3 (7.7%)	0.047, 0.773	0.080, 0.861	0.048, 0.756	-0.378, -0.053
				0.0209	0.0204	0.018	0.0204

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.7
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Stiffness at Baseline >62.5	TEAE	Placebo (25)	24 (96.0%)				
		Burosumab (29)		0.556	0.970	0.556	-0.029
			27 (93.1%)	0.043, 7.156	0.854, 1.102	0.046, 6.727	-0.149, 0.091
				0.6463	1.0000	0.644	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.7
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (25)	5 (20.0%)				
		Burosumab (29)		0.210	0.345	0.210	-0.131
			2 (6.9%)	0.031, 1.431	0.073, 1.625	0.032, 1.366	-0.313, 0.051
				0.1086	0.2294	0.102	0.2294

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.24.7
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Stiffness <=62.5	TEAE	Placebo (41)	36 (87.8%)				
		Burosumab (39)		2.415	1.080	2.415	0.071
			37 (94.9%)	0.421, 13.861	0.944, 1.237	0.433, 13.479	-0.051, 0.192
				0.3180	0.4327	0.315	0.4327
				0.5505	0.6514	0.549	0.6514

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.7
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Arthralgia	Placebo (41)	10 (24.4%)				
	Burosumab (39)		0.367	0.421	0.367	-0.141
		4 (10.3%)	0.102, 1.325	0.144, 1.230	0.104, 1.298	-0.304, 0.021
			0.1242	0.1415	0.120	0.1415

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.7
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Stiffness >62.5	TEAE	Placebo (25)	25 (100.0%)				
		Burosumab (29)		<0.001	0.931	0.000	0.069
			27 (93.1%)	<0.001, >999.999	0.843, 1.028	0.000, 63E125	-0.023, 0.161
				0.9785	0.4934	0.945	0.4934
				0.9882	0.7903	0.988	0.7903

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.7
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Arthralgia	Placebo (25)	6 (24.0%)				
	Burosumab (29)		0.151	0.287	0.151	-0.171
		2 (6.9%)	0.022, 1.033	0.064, 1.299	0.023, 0.986	-0.362, 0.020
			0.0538	0.1252	0.048	0.1252

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.12.8
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Physical Function at Baseline <=47.8	TEAE	Placebo (37)	35 (94.6%)				
		Burosumab (30)		0.615	0.951	0.615	-0.046
			27 (90.0%)	0.089, 4.267	0.825, 1.097	0.092, 4.112	-0.176, 0.084
				0.6179	0.6500	0.616	0.6500

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.8
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (37)	10 (27.0%)				
		Burosumab (30)		0.200	0.247	0.200	-0.204
			2 (6.7%)	0.038, 1.045	0.058, 1.041	0.040, 1.012	-0.372, -0.035
				0.0562	0.0521	0.052	0.0521

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.8
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Physical Function at Baseline >47.8	TEAE	Placebo (29)	27 (93.1%)				
		Burosumab (38)		1.334	1.018	1.334	0.016
			36 (94.7%)	0.169, 10.531	0.899, 1.152	0.176, 10.121	-0.100, 0.133
				0.7816	1.0000	0.781	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.8
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (29)	7 (24.1%)				
		Burosumab (38)		0.270	0.327	0.270	-0.162
			3 (7.9%)	0.061, 1.203	0.092, 1.157	0.063, 1.170	-0.340, 0.015
				0.0849	0.0878	0.080	0.0878

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.24.8
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Physical Function <=47.8	TEAE	Placebo (37)	34 (91.9%)				
		Burosumab (30)		0.991	1.016	0.991	0.014
			28 (93.3%)	0.142, 6.935	0.887, 1.163	0.147, 6.681	-0.111, 0.140
				0.9925	1.0000	0.992	1.0000
				0.5504	0.8045	0.548	0.8045

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.8
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Arthralgia	Placebo (37)	10 (27.0%)				
	Burosumab (30)		0.200	0.247	0.200	-0.204
		2 (6.7%)	0.038, 1.045	0.058, 1.041	0.040, 1.012	-0.372, -0.035
			0.0562	0.0521	0.052	0.0521

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.8
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Physical Function >47.8	TEAE	Placebo (29)	27 (93.1%)				
		Burosumab (38)		1.334	1.018	1.334	0.016
			36 (94.7%)	0.169, 10.531	0.899, 1.152	0.176, 10.121	-0.100, 0.133
				0.7816	1.0000	0.781	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.8
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
	Arthralgia	Placebo (29)	6 (20.7%)				
		Burosumab (38)		0.451	0.509	0.451	-0.102
			4 (10.5%)	0.108, 1.888	0.158, 1.638	0.111, 1.837	-0.278, 0.075
				0.2709	0.3093	0.267	0.3093

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.12.13
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Pain Score at Baseline <=50.0	TEAE					
	Placebo (42)	40 (95.2%)				
	Burosumab (32)		0.883	0.984	0.883	-0.015
		30 (93.8%)	0.109, 7.176	0.880, 1.101	0.113, 6.921	-0.121, 0.091
			0.9063	1.0000	0.906	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.13
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (42)	12 (28.6%)				
		Burosumab (32)		0.175	0.219	0.175	-0.223
			2 (6.3%)	0.035, 0.880	0.053, 0.909	0.036, 0.856	-0.384, -0.063
				0.0349	0.0176	0.031	0.0176

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.13
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Pain Score at Baseline >50.0	TEAE					
	Placebo (24)	22 (91.7%)				
	Burosumab (35)		0.931	0.997	0.931	-0.002
		32 (91.4%)	0.135, 6.418	0.852, 1.168	0.141, 6.151	-0.147, 0.142
			0.9409	1.0000	0.941	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.13
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (24)	5 (20.8%)				
		Burosumab (35)		0.316	0.411	0.316	-0.123
			3 (8.6%)	0.062, 1.605	0.108, 1.562	0.064, 1.549	-0.310, 0.064
				0.1610	0.2508	0.155	0.2508

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.24.15
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Pain Score <=50.0	TEAE	Placebo (42)	39 (92.9%)				
		Burosumab (32)		0.902	1.010	0.902	0.009
			30 (93.8%)	0.127, 6.391	0.893, 1.141	0.132, 6.178	-0.106, 0.123
				0.9165	1.0000	0.916	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.15
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Pain Score >50.0	TEAE	Placebo (24)	22 (91.7%)				
		Burosumab (35)		1.503	1.029	1.503	0.026
			33 (94.3%)	0.186, 12.119	0.889, 1.190	0.195, 11.575	-0.108, 0.161
				0.6973	1.0000	0.696	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.15
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
	Arthralgia	Placebo (24)	4 (16.7%)				
		Burosumab (35)		0.568	0.686	0.568	-0.052
			4 (11.4%)	0.113, 2.843	0.190, 2.478	0.117, 2.744	-0.235, 0.130
				0.4841	0.7037	0.481	0.7037

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.12.16
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Total Score at Baseline <=49.5	Placebo (37)	35 (94.6%)				
	Burosumab (30)		0.598	0.951	0.598	-0.046
		27 (90.0%)	0.087, 4.134	0.825, 1.097	0.090, 3.983	-0.176, 0.084
			0.5973	0.6500	0.595	0.6500

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.16
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (37)	10 (27.0%)				
		Burosumab (30)		0.198	0.247	0.198	-0.204
			2 (6.7%)	0.038, 1.027	0.058, 1.041	0.039, 0.995	-0.372, -0.035
				0.0537	0.0521	0.049	0.0521

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.16
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Total Score at Baseline >49.5	Placebo (29)	27 (93.1%)				
	Burosumab (38)		1.322	1.018	1.322	0.016
		36 (94.7%)	0.167, 10.437	0.899, 1.152	0.174, 10.031	-0.100, 0.133
			0.7882	1.0000	0.787	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.16
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (29)	7 (24.1%)				
		Burosumab (38)		0.269	0.327	0.269	-0.162
			3 (7.9%)	0.061, 1.199	0.092, 1.157	0.062, 1.165	-0.340, 0.015
				0.0840	0.0878	0.079	0.0878

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.24.16
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Total Score <=49.5	TEAE	Placebo (37)	34 (91.9%)				
		Burosumab (30)		1.046	1.016	1.046	0.014
			28 (93.3%)	0.151, 7.237	0.887, 1.163	0.157, 6.973	-0.111, 0.140
				0.9633	1.0000	0.963	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.16
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Arthralgia	Placebo (37)	10 (27.0%)				
	Burosumab (30)		0.198	0.247	0.198	-0.204
		2 (6.7%)	0.038, 1.027	0.058, 1.041	0.039, 0.995	-0.372, -0.035
			0.0537	0.0521	0.049	0.0521

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.16
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Total Score >49.5	TEAE	Placebo (29)	27 (93.1%)				
		Burosumab (38)		1.322	1.018	1.322	0.016
			36 (94.7%)	0.167, 10.437	0.899, 1.152	0.174, 10.031	-0.100, 0.133
				0.7882	1.0000	0.787	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.16
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
	Arthralgia	Placebo (29)	6 (20.7%)				
		Burosumab (38)		0.449	0.509	0.449	-0.102
			4 (10.5%)	0.107, 1.879	0.158, 1.638	0.110, 1.828	-0.278, 0.075
				0.2679	0.3093	0.264	0.3093

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.12.12
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Active Fracture and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Active Fractures and Pseudo Fractures at Baseline Yes	TEAE	Placebo (38)	35 (92.1%)				
		Burosumab (32)		0.786	0.984	0.786	-0.015
			29 (90.6%)	0.135, 4.582	0.851, 1.138	0.139, 4.437	-0.147, 0.118
				0.7856	1.0000	0.785	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.12
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Active Fracture and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (38)	7 (18.4%)				
		Burosumab (32)		0.573	0.509	0.573	-0.090
			3 (9.4%)	0.125, 2.628	0.143, 1.809	0.129, 2.556	-0.250, 0.069
				0.4681	0.3263	0.466	0.3263

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.12
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Active Fracture and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Active Fractures and Pseudo Fractures at Baseline No	TEAE	Placebo (28)	27 (96.4%)				
		Burosumab (36)		0.527	0.979	0.527	-0.020
			34 (94.4%)	0.042, 6.663	0.880, 1.090	0.044, 6.331	-0.121, 0.082
				0.6153	1.0000	0.613	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.12
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Active Fracture and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (28)	10 (35.7%)				
		Burosumab (36)		0.093	0.156	0.093	-0.302
			2 (5.6%)	0.017, 0.516	0.037, 0.654	0.018, 0.499	-0.494, -0.109
				0.0074	0.0031	0.006	0.0031

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.24.12
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Active Fracture and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Active Fractures and Pseudo Fractures Baseline Yes	TEAE	Placebo (38)	35 (92.1%)				
		Burosumab (32)		1.004	1.018	1.004	0.016
			30 (93.8%)	0.144, 7.019	0.895, 1.158	0.149, 6.773	-0.103, 0.136
				0.9970	1.0000	0.997	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.12
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Active Fracture and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
	Arthralgia	Placebo (38)	9 (23.7%)				
		Burosumab (32)		0.534	0.528	0.534	-0.112
			4 (12.5%)	0.140, 2.046	0.179, 1.554	0.143, 1.996	-0.289, 0.065
				0.3548	0.3558	0.351	0.3558

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.12
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Active Fracture and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Active Fractures and Pseudo Fractures at Baseline No	TEAE	Placebo (28)	26 (92.9%)				
		Burosumab (36)		1.033	1.017	1.033	0.016
			34 (94.4%)	0.126, 8.462	0.893, 1.158	0.131, 8.110	-0.105, 0.137
				0.9757	1.0000	0.976	1.0000

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.24.12
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: Active Fracture and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
	Arthralgia	Placebo (28)	7 (25.0%)				
		Burosumab (36)		0.148	0.222	0.148	-0.194
			2 (5.6%)	0.025, 0.867	0.050, 0.988	0.026, 0.837	-0.371, -0.017
				0.0346	0.0348	0.031	0.0348

Note: Limited to Body System Organ Class and Preferred Terms that occur in at least 10% (7 patients) in a each subgroup.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24_SUB.sas7bdat, TEAEPT24_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_Sub.sas

Table 5.1.2.12.13
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
6MWT at Baseline Low TEAE	Placebo (29)	27 (93.1%)				
	Burosumab (37)		1.528	1.016	1.528	0.015
		35 (94.6%)	0.188, 12.448	0.896, 1.152	0.195, 11.948	-0.103, 0.132
			0.6877	1.0000	0.686	1.0000

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.13
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (29)	8 (27.6%)				
		Burosumab (37)		0.261	0.294	0.261	-0.195
			3 (8.1%)	0.059, 1.157	0.086, 1.010	0.061, 1.124	-0.380, -0.010
				0.0762	0.0482	0.071	0.0482

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.13
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
6MWT at Baseline High TEAE	Placebo (36)	34 (94.4%)				
	Burosumab (30)		0.652	0.953	0.652	-0.044
		27 (90.0%)	0.092, 4.630	0.826, 1.100	0.095, 4.456	-0.175, 0.086
			0.6644	0.6525	0.663	0.6525

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.1.2.12.13
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AE
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
TEAE PT	Arthralgia	Placebo (36)	8 (22.2%)				
		Burosumab (30)		0.261	0.300	0.261	-0.156
			2 (6.7%)	0.048, 1.413	0.069, 1.307	0.050, 1.367	-0.318, 0.007
				0.1169	0.0970	0.112	0.0970

N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE12_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, TEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.1
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Worst Pain <= 6.0 TEAE	Placebo (27)	8 (29.6%)				
	Burosumab (17)		0.929	0.993	0.929	-0.002
		5 (29.4%)	0.231, 3.737	0.388, 2.537	0.241, 3.583	-0.279, 0.275
			0.9155	1.0000	0.915	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.1
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Worst Pain > 6.0	TEAE	Placebo (39)	10 (25.6%)				
		Burosumab (51)		0.919	0.994	0.919	-0.002
			13 (25.5%)	0.342, 2.467	0.488, 2.024	0.347, 2.433	-0.183, 0.180
				0.8647	1.0000	0.864	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.1
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Worst Pain <= 6.0 TEAE	Placebo (27)	7 (25.9%)				
	Burosumab (17)		1.126	1.134	1.126	0.035
		5 (29.4%)	0.276, 4.598	0.428, 3.005	0.288, 4.407	-0.238, 0.307
			0.8652	1.0000	0.864	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.1
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Baseline BPI Worst Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Worst Pain > 6.0	TEAE	Placebo (39)	10 (25.6%)				
		Burosumab (51)		0.807	0.918	0.807	-0.021
			12 (23.5%)	0.295, 2.210	0.443, 1.901	0.299, 2.179	-0.201, 0.159
				0.6740	1.0000	0.673	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.12.2
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Average Pain <= 6.0 TEAE	Placebo (49)	13 (26.5%)				
	Burosumab (48)		0.935	1.021	0.935	0.006
		13 (27.1%)	0.369, 2.374	0.529, 1.971	0.373, 2.346	-0.171, 0.182
			0.8871	1.0000	0.887	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.2
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Average Pain > 6.0 TEAE	Placebo (17)	5 (29.4%)				
	Burosumab (20)		0.795	0.850	0.795	-0.044
		5 (25.0%)	0.176, 3.597	0.295, 2.448	0.185, 3.409	-0.332, 0.244
			0.7589	1.0000	0.757	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.2
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Average Pain <= 6.0 TEAE	Placebo (49)	12 (24.5%)				
	Burosumab (48)		0.927	1.021	0.927	0.005
		12 (25.0%)	0.356, 2.416	0.510, 2.044	0.360, 2.386	-0.167, 0.177
			0.8760	1.0000	0.876	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.2
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Baseline BPI Average Pain
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
BPI Average Pain > 6.0 TEAE	Placebo (17)	5 (29.4%)				
	Burosumab (20)		0.795	0.850	0.795	-0.044
		5 (25.0%)	0.176, 3.597	0.295, 2.448	0.185, 3.409	-0.332, 0.244
			0.7589	1.0000	0.757	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.12.3
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Region North America/EU	TEAE	Placebo (58)	16 (27.6%)				
		Burosumab (58)		0.962	1.000	0.962	0.000
			16 (27.6%)	0.418, 2.214	0.555, 1.803	0.421, 2.194	-0.163, 0.163
				0.9260	1.0000	0.926	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.3
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Region Asia	TEAE	Placebo (8)	2 (25.0%)				
		Burosumab (10)		0.861	0.800	0.861	-0.050
			2 (20.0%)	0.058, 12.724	0.142, 4.492	0.073, 10.089	-0.439, 0.339
				0.9068	1.0000	0.905	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.3
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Region North America/EU	TEAE	Placebo (58)	15 (25.9%)				
		Burosumab (58)		0.957	1.000	0.957	0.000
			15 (25.9%)	0.408, 2.245	0.540, 1.852	0.411, 2.224	-0.159, 0.159
				0.9180	1.0000	0.918	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.3
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Region
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Asia	TEAE	Placebo (8)	2 (25.0%)				
		Burosumab (10)		0.861	0.800	0.861	-0.050
			2 (20.0%)	0.058, 12.724	0.142, 4.492	0.073, 10.089	-0.439, 0.339
				0.9068	1.0000	0.905	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.12.4
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Gender Male	TEAE	Placebo (23)	3 (13.0%)				
		Burosumab (24)		3.420	1.917	3.420	0.120
			6 (25.0%)	0.582, 20.085	0.542, 6.773	0.612, 19.110	-0.102, 0.341
				0.1685	0.4614	0.161	0.4614

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.4
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Gender Female	TEAE	Placebo (43)	15 (34.9%)				
		Burosumab (44)		0.680	0.782	0.680	-0.076
			12 (27.3%)	0.266, 1.740	0.416, 1.471	0.270, 1.717	-0.270, 0.118
				0.4171	0.4927	0.415	0.4927

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.4
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Gender Male	TEAE	Placebo (23)	3 (13.0%)				
		Burosumab (24)		3.041	1.917	3.041	0.120
			6 (25.0%)	0.569, 16.266	0.542, 6.773	0.596, 15.517	-0.102, 0.341
				0.1880	0.4614	0.181	0.4614

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.4
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Gender
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Gender Female	TEAE	Placebo (43)	14 (32.6%)				
		Burosumab (44)		0.638	0.768	0.638	-0.076
			11 (25.0%)	0.242, 1.683	0.393, 1.498	0.246, 1.660	-0.265, 0.114
				0.3599	0.4838	0.357	0.4838

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.12.5
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Race Group White	TEAE	Placebo (53)	14 (26.4%)				
		Burosumab (55)		1.003	1.032	1.003	0.009
			15 (27.3%)	0.418, 2.407	0.554, 1.925	0.422, 2.382	-0.159, 0.176
				0.9954	1.0000	0.995	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.5
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Race Group Non-White TEAE	Placebo (13)	4 (30.8%)				
	Burosumab (13)		0.564	0.750	0.564	-0.077
		3 (23.1%)	0.076, 4.174	0.208, 2.710	0.085, 3.740	-0.417, 0.263
			0.5588	1.0000	0.553	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.5
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Race White	TEAE	Placebo (53)	13 (24.5%)				
		Burosumab (55)		1.110	1.112	1.110	0.027
			15 (27.3%)	0.458, 2.690	0.586, 2.108	0.463, 2.662	-0.138, 0.193
				0.8148	0.8276	0.814	0.8276

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.5
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Race
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Race Non-White	TEAE	Placebo (13)	4 (30.8%)				
		Burosumab (13)		0.260	0.500	0.260	-0.154
			2 (15.4%)	0.026, 2.629	0.110, 2.271	0.029, 2.315	-0.472, 0.165
				0.2399	0.6447	0.227	0.6447

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.12.6
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Age Group <=41 years TEAE	Placebo (36)	7 (19.4%)				
	Burosumab (31)		1.165	1.161	1.165	0.031
		7 (22.6%)	0.347, 3.909	0.458, 2.947	0.355, 3.821	-0.165, 0.227
			0.8020	0.7723	0.801	0.7723

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.6
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Age Group >41 years	TEAE	Placebo (30)	11 (36.7%)				
		Burosumab (37)		0.733	0.811	0.733	-0.069
			11 (29.7%)	0.258, 2.084	0.410, 1.605	0.263, 2.043	-0.296, 0.157
				0.5549	0.6069	0.553	0.6069

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.6
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Age Group <=41 years TEAE	Placebo (36)	8 (22.2%)				
	Burosumab (31)		0.631	0.726	0.631	-0.061
		5 (16.1%)	0.175, 2.271	0.265, 1.991	0.180, 2.216	-0.249, 0.127
			0.4749	0.7578	0.472	0.7578

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.6
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Age
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Age Group >41 years	TEAE	Placebo (30)	9 (30.0%)				
		Burosumab (37)		1.123	1.081	1.123	0.024
			12 (32.4%)	0.388, 3.247	0.527, 2.216	0.396, 3.183	-0.198, 0.247
				0.8277	1.0000	0.827	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.12.9
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Pain Medication Use at Baseline Yes	TEAE	Placebo (44)	16 (36.4%)				
		Burosumab (47)		0.578	0.702	0.578	-0.108
			12 (25.5%)	0.230, 1.453	0.376, 1.312	0.233, 1.434	-0.297, 0.081
				0.2403	0.3636	0.237	0.3636

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.9
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Pain Medication Use at Baseline No	TEAE	Placebo (22)	2 (9.1%)				
		Burosumab (21)		4.414	3.143	4.414	0.195
			6 (28.6%)	0.689, 28.283	0.712, 13.867	0.730, 26.700	-0.033, 0.422
				0.1140	0.1324	0.106	0.1324

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.9
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Pain Medication Use at Baseline Yes	TEAE	Placebo (44)	14 (31.8%)				
		Burosumab (47)		0.705	0.802	0.705	-0.063
			12 (25.5%)	0.275, 1.804	0.418, 1.541	0.279, 1.781	-0.249, 0.123
				0.4617	0.6431	0.460	0.6431

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.9
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Pain Medication Use at Baseline	TEAE	Placebo (22)	3 (13.6%)				
No		Burosumab (21)		2.060	1.746	2.060	0.102
			5 (23.8%)	0.377, 11.270	0.476, 6.410	0.397, 10.691	-0.130, 0.334
				0.3948	0.4566	0.390	0.4566

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.12.10
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Opioid Pain Medication Use at Baseline	TEAE					
Yes	Placebo (13)	5 (38.5%)				
	Burosumab (17)		0.494	0.612	0.494	-0.149
		4 (23.5%)	0.093, 2.628	0.204, 1.835	0.100, 2.432	-0.482, 0.183
			0.3937	0.4434	0.386	0.4434

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.10
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Opioid Pain Medication Use at Baseline No	TEAE					
	Placebo (53)	13 (24.5%)				
	Burosumab (51)		1.084	1.119	1.084	0.029
		14 (27.5%)	0.439, 2.675	0.584, 2.143	0.444, 2.646	-0.139, 0.198
			0.8606	0.8243	0.860	0.8243

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.10
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Opioid Pain Medication Use at Baseline	TEAE					
Yes	Placebo (13)	5 (38.5%)				
	Burosumab (17)		0.494	0.612	0.494	-0.149
		4 (23.5%)	0.093, 2.628	0.204, 1.835	0.100, 2.432	-0.482, 0.183
			0.3937	0.4434	0.386	0.4434

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.10
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Opioid Pain Medication Use at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Opioid Pain Medication Use at Baseline No	TEAE					
	Placebo (53)	12 (22.6%)				
	Burosumab (51)		1.081	1.126	1.081	0.028
		13 (25.5%)	0.427, 2.738	0.568, 2.231	0.432, 2.707	-0.136, 0.193
			0.8680	0.8200	0.868	0.8200

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.12.7
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Stiffness at Baseline <=62.5	TEAE	Placebo (41)	11 (26.8%)				
		Burosumab (39)		0.983	1.051	0.983	0.014
			11 (28.2%)	0.355, 2.726	0.516, 2.142	0.360, 2.682	-0.182, 0.210
				0.9735	1.0000	0.973	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.7
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Stiffness at Baseline >62.5	TEAE	Placebo (25)	7 (28.0%)				
		Burosumab (29)		0.699	0.862	0.699	-0.039
			7 (24.1%)	0.191, 2.561	0.350, 2.122	0.197, 2.482	-0.274, 0.196
				0.5823	0.7658	0.580	0.7658

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.7
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Stiffness <=62.5	TEAE	Placebo (41)	11 (26.8%)				
		Burosumab (39)		0.744	0.860	0.744	-0.038
			9 (23.1%)	0.258, 2.142	0.401, 1.847	0.263, 2.106	-0.227, 0.152
				0.5789	0.7984	0.577	0.7984

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.7
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Stiffness at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Stiffness >62.5	TEAE	Placebo (25)	6 (24.0%)				
		Burosumab (29)		1.059	1.149	1.059	0.036
			8 (27.6%)	0.290, 3.866	0.461, 2.865	0.299, 3.747	-0.198, 0.269
				0.9293	1.0000	0.929	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.12.8
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Physical Function at Baseline <=47.8	TEAE	Placebo (37)	10 (27.0%)				
		Burosumab (30)		0.964	1.110	0.964	0.030
			9 (30.0%)	0.307, 3.032	0.519, 2.376	0.314, 2.966	-0.188, 0.247
				0.9498	0.7928	0.950	0.7928
				0.4713	1.0000	0.469	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.8
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Physical Function at Baseline >47.8	TEAE	Placebo (29)	8 (27.6%)				
		Burosumab (38)		0.825	0.859	0.825	-0.039
			9 (23.7%)	0.266, 2.558	0.378, 1.951	0.272, 2.503	-0.251, 0.172
				0.7352	0.7811	0.734	0.7811

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.8
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Physical Function <=47.8	TEAE	Placebo (37)	10 (27.0%)				
		Burosumab (30)		0.825	0.987	0.825	-0.004
			8 (26.7%)	0.258, 2.634	0.445, 2.186	0.264, 2.576	-0.217, 0.210
				0.7415	1.0000	0.740	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.8
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Physical Function at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Physical Function >47.8	TEAE	Placebo (29)	7 (24.1%)				
		Burosumab (38)		0.996	0.981	0.996	-0.005
			9 (23.7%)	0.310, 3.198	0.415, 2.322	0.317, 3.127	-0.211, 0.202
				0.9949	1.0000	0.995	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.12.15
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Pain Score at Baseline <=50.0	TEAE					
	Placebo (42)	10 (23.8%)				
	Burosumab (32)		1.107	1.181	1.107	0.043
		9 (28.1%)	0.366, 3.345	0.545, 2.562	0.373, 3.282	-0.159, 0.245
			0.8551	0.7898	0.855	0.7898

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.15
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Pain Score at Baseline >50.0	TEAE					
	Placebo (24)	8 (33.3%)				
	Burosumab (35)	9 (25.7%)	0.677 0.209, 2.195 0.5096	0.771 0.347, 1.714 0.5687	0.678 0.215, 2.139 0.507	-0.076 -0.314, 0.162 0.5687

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.15
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Pain Score at Baseline <=50.0	TEAE					
	Placebo (42)	9 (21.4%)				
	Burosumab (32)		1.070	1.167	1.070	0.036
		8 (25.0%)	0.339, 3.373	0.507, 2.686	0.346, 3.307	-0.159, 0.230
			0.9068	0.7842	0.906	0.7842

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.15
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Pain Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

			OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
	Treatment Group (N)	**n (%)**				
WOMAC Pain Score at Baseline >50.0	TEAE					
	Placebo (24)	8 (33.3%)				
	Burosumab (35)		0.677	0.771	0.678	-0.076
		9 (25.7%)	0.209, 2.195	0.347, 1.714	0.215, 2.139	-0.314, 0.162
			0.5096	0.5687	0.507	0.5687

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.12.16
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Total Score at Baseline <=49.5	TEAE					
	Placebo (37)	10 (27.0%)				
	Burosumab (30)		0.995	1.110	0.995	0.030
		9 (30.0%)	0.316, 3.130	0.519, 2.376	0.323, 3.062	-0.188, 0.247
			0.9926	0.7928	0.993	0.7928

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.16
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Total Score at Baseline >49.5	TEAE					
	Placebo (29)	8 (27.6%)				
	Burosumab (38)		0.823	0.859	0.823	-0.039
		9 (23.7%)	0.266, 2.552	0.378, 1.951	0.271, 2.497	-0.251, 0.172
			0.7325	0.7811	0.731	0.7811

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.16
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Total Score at Baseline <=49.5	TEAE					
	Placebo (37)	10 (27.0%)				
	Burosumab (30)	8 (26.7%)	0.846 0.265, 2.701 0.7749	0.987 0.445, 2.186 1.0000	0.846 0.271, 2.641 0.774	-0.004 -0.217, 0.210 1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.16
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: WOMAC Total Score at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
WOMAC Total Score at Baseline >49.5	TEAE					
	Placebo (29)	7 (24.1%)				
	Burosumab (38)		0.989	0.981	0.989	-0.005
		9 (23.7%)	0.308, 3.172	0.415, 2.322	0.315, 3.101	-0.211, 0.202
			0.9849	1.0000	0.985	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.12.12
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Active Fracture and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline Yes	TEAE	Placebo (38)	10 (26.3%)				
		Burosumab (32)		0.811	0.831	0.811	-0.044
			7 (21.9%)	0.257, 2.559	0.358, 1.933	0.263, 2.506	-0.245, 0.156
				0.7175	0.7824	0.716	0.7824

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.12
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Active Fracture and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Active Fractures and Pseudo-Fractures at Baseline No	TEAE	Placebo (28)	8 (28.6%)				
		Burosumab (36)		1.148	1.069	1.148	0.020
			11 (30.6%)	0.355, 3.706	0.498, 2.299	0.364, 3.619	-0.205, 0.245
				0.8151	1.0000	0.814	1.0000

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.12
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Active Fracture and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Active Fractures and Pseudo Fractures at Baseline Yes	TEAE	Placebo (38)	10 (26.3%)				
		Burosumab (32)		0.647	0.713	0.647	-0.076
			6 (18.8%)	0.196, 2.130	0.291, 1.746	0.201, 2.084	-0.270, 0.119
				0.4682	0.5714	0.466	0.5714

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.12
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: Active Fracture and Pseudo-Fractures at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

		Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
Active Fractures and Pseudo Fractures at Baseline No	TEAE	Placebo (28)	7 (25.0%)				
		Burosumab (36)		1.386	1.222	1.386	0.056
			11 (30.6%)	0.422, 4.554	0.544, 2.744	0.432, 4.446	-0.164, 0.275
				0.5855	0.7806	0.583	0.7806

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.12.13
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
6MWT at Baseline Low TEAE	Placebo (29)	11 (37.9%)				
	Burosumab (37)		0.459	0.570	0.459	-0.163
		8 (21.6%)	0.145, 1.459	0.264, 1.231	0.148, 1.427	-0.384, 0.058
			0.1833	0.1774	0.178	0.1774

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.12.13
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 12)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
6MWT at Baseline High TEAE	Placebo (36)	7 (19.4%)				
	Burosumab (30)		2.571	1.714	2.571	0.139
		10 (33.3%)	0.740, 8.940	0.743, 3.953	0.758, 8.725	-0.074, 0.351
			0.1349	0.2614	0.130	0.2614

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, SIADTTEAE12_SUB.sas7bdat, SITEAESOCPT12_SUB.sas7bdat, SITEAEPT12_SUB.sas7bdat Program source: TTESI_LogARD_Sum_Wk12_Sub.sas

Table 5.4.2.24.13
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
6MWT at Baseline Low TEAE	Placebo (29)	11 (37.9%)				
	Burosumab (37)		0.526	0.641	0.526	-0.136
		9 (24.3%)	0.170, 1.624	0.308, 1.337	0.174, 1.588	-0.360, 0.088
			0.2589	0.2855	0.255	0.2855

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas

Table 5.4.2.24.13
Subgroup Analysis on Treatment Emergent AESI
Subgroup: 6MWT at Baseline
(Primary Analysis Set - Week 24)

	Treatment Group (N)	n (%)	OR 95% C.I. p-value	RR 95% C.I. p-value	ARR 95% C.I. p-value	RD 95% C.I. p-value
6MWT at Baseline High TEAE	Placebo (36)	6 (16.7%)				
	Burosumab (30)		2.117	1.600	2.117	0.100
		8 (26.7%)	0.574, 7.800	0.624, 4.100	0.589, 7.604	-0.100, 0.300
			0.2549	0.3751	0.250	0.3751

Analysis will be based on all events.
N is the number of subjects in each subgroup and treatment group.
OR: Odds Ratio; RR: Relative Risk; ARR: Adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference
OR is from logistic regression model.
Data source: ADSL.sas7bdat, ADTTEAE24SI_SUB.sas7bdat, TEAESOCPT24SI_SUB.sas7bdat, TEAEPT24SI_SUB.sas7bdat Program source: TTE_LogARD_Sum_Wk24_SUB.sas