

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Lumasiran (Oxlumo®)*

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

## **Modul 4 A**

*Behandlung der Primären Hyperoxalurie Typ 1 in allen  
Altersgruppen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>16</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	38
4.2.1 Fragestellung.....	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	42
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	75
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	79
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	81
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	81
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	83
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	86
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	87
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	89
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	99
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	100
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	102
4.3.1.3.1.1 Mortalität.....	105
4.3.1.3.1.2 Morbidität.....	106

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	146
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen.....	157
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	165
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	196
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	197
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	197
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	197
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	197
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	198
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	198
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	200
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	201
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	201
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	201
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	201
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	202
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	202
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	204
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	204
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	204
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	204
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	204
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	206
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	209
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	210
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	212
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	212
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	220
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	221
4.3.2.3.3.1	Veränderung des Oxalatspiegels im Urin – weitere Untersuchungen .....	223
4.3.2.3.3.2	Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma – weitere Untersuchungen .....	230
4.3.2.3.3.3	Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen .....	239
4.3.2.3.3.4	Veränderung der Nephrokalzinose .....	242
4.3.2.3.3.5	Veränderung der Nierenfunktion.....	245
4.3.2.3.3.6	Veränderung des Wachstums .....	248
4.3.2.3.3.7	Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II.....	252
4.3.2.3.3.8	Nebenwirkungen.....	256
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	261

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	262
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	263
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	263
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	264
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	284
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	284
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	284
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	284
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	285
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	285
4.6	Referenzliste.....	287
<b>Anhang 4-A</b>	<b>: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>295</b>
<b>Anhang 4-B</b>	<b>: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>302</b>
<b>Anhang 4-C</b>	<b>: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>306</b>
<b>Anhang 4-D</b>	<b>: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>307</b>
<b>Anhang 4-E</b>	<b>: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>313</b>
<b>Anhang 4-F</b>	<b>: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>337</b>
<b>Anhang 4-G</b>	<b>: Detaillierte Darstellung der durchgeführten Subgruppenanalysen.....</b>	<b>369</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung .....	19
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ILLUMINATE-A und -B und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	28
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung .....	42
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Zulassungsstudie ILLUMINATE-A .....	52
Tabelle 4-5: Patientencharakteristika der Zulassungsstudie ILLUMINATE-B.....	54
Tabelle 4-6: Methodik zur Bewertung der Modifikation des Behandlungseffektes .....	78
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Oxalatspiegels im Urin .....	106
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Oxalatspiegels im Urin in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-19: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse .....	108
Tabelle 4-20: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1 .....	111
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2 .....	113
Tabelle 4-22: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse .....	115

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse.....	117
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Oxalatspiegel $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Binäre Analyse.....	118
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Oxalatspiegel $\leq \text{ULN}$ im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Binäre Analyse.....	119
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse .....	119
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Oxalatspiegels im Plasma.....	121
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (Plasma Oxalate Analysis Set) .....	123
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (FAS).....	124
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (Plasma Oxalat Analysis Set) .....	126
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (FAS).....	127
Tabelle 4-33: Operationalisierung der Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen.....	130
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Binäre Analyse.....	132
Tabelle 4-36: Operationalisierung der Veränderung der Nephrokalzinose .....	134
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Nephrokalzinose in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Veränderung der Nephrokalzinose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse .....	136
Tabelle 4-39: Operationalisierung der Veränderung der Nierenfunktion .....	137
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Nierenfunktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Veränderung der Nierenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse .....	139
Tabelle 4-42: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS.....	142

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse .....	144
Tabelle 4-45: Operationalisierung der Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL <sup>TM</sup> -36 v.1.0.....	146
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL <sup>TM</sup> -36 v.1.0 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL <sup>TM</sup> -36 v.1.0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse .....	148
Tabelle 4-48: Operationalisierung der Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL .....	151
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse .....	153
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Auftreten von unerwünschten Ereignissen .....	157
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Auftreten von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Auftreten von unerwünschten Ereignissen – Übersicht der Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Binäre Analyse.....	159
Tabelle 4-54: Ergebnisse für das Auftreten von jeglichen UE ( $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Binäre Analyse .....	161
Tabelle 4-55: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	166
Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studie ILLUMINATE-A .....	168
Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	173
Tabelle 4-58: Übersicht der Ergebnisse zu den berechneten p-Interaktionswerte der Subgruppenanalysen für die Studie ILLUMINATE-A.....	174
Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt <i>Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt <i>Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	182
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt <i>Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	184
Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt <i>Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt <i>Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	189
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt <i>Veränderung der Nierenfunktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt <i>Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36 – Veränderung der Krankheitslast der Nierenerkrankung</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	198
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	198
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	199
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	199
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	200
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	202
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	202
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	203
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	203
Tabelle 4-75: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	205
Tabelle 4-76: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	206
Tabelle 4-77: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	209



Tabelle 4-78: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	210
Tabelle 4-79: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-80: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	213
Tabelle 4-81: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	214
Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-83: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	220
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	221
Tabelle 4-85: Operationalisierung des Oxalatspiegels im Urin .....	223
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Oxalatspiegels im Urin in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	224
Tabelle 4-87: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse.....	225
Tabelle 4-88: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse.....	227
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem Oxalat-Kreatinin-Quotienten $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ in Spontanurinproben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse .....	228
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem Oxalat-Kreatinin-Quotienten $\leq \text{ULN}$ in Spontanurinproben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse .....	229
Tabelle 4-91: Operationalisierung des Oxalatspiegels im Plasma .....	230
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-93: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (Plasma Oxalate Analysis Sets).....	232
Tabelle 4-94: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (Efficacy-Population).....	234
Tabelle 4-95: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (Plasma Oxalate Analysis Sets).....	236

Tabelle 4-96: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (Efficacy-Population) .....	237
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen.....	239
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	240
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse .....	241
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Veränderung der Nephrokalzinose.....	242
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Nephrokalzinose in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	243
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Veränderung der Nephrokalzinose aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse .....	244
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Veränderung der Nierenfunktion .....	245
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Nierenfunktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	246
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Veränderung der Nierenfunktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse .....	247
Tabelle 4-106: Operationalisierung von Veränderung des Wachstums.....	248
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Wachstums in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	249
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Veränderung des Wachstums aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse .....	250
Tabelle 4-109: Operationalisierung von Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II.....	252
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	253
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	254
Tabelle 4-112: Operationalisierung von Auftreten von unerwünschten Ereignissen .....	256
Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	257
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Auftreten von unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse .....	258
Tabelle 4-115: Ergebnisse für das Auftreten von jeglichen UE ( $\geq 10$ % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse .....	259
Tabelle 4-116: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ILLUMINATE-A und -B und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	267

Tabelle 4-117: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	284
Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003).....	313
Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004).....	327
Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003).....	338
Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004).....	351

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Lumasiran .....	85
Abbildung 4-3: Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin nach sechs Monaten im Vergleich zur Baseline in beiden Behandlungsarmen .....	110
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen (nicht-randomisierte klinische Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	207
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen (nicht-randomisierte klinische Studien) mit Lumasiran.....	208
Abbildung 4-6: Darstellung des Patientenflusses der Studie ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003) zum Zeitpunkt Monat 12 der Studie (Datenschnitt: 01.05.2020) .....	326
Abbildung 4-7: Darstellung des Patientenflusses der Studie ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004) zu Monat 6 (Datenschnitt: 30.06.2020) .....	335

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
AGT	Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase
AIC	Akaike Information Criteria
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
bspw.	Beispielsweise
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
eCRF	Electronic Case Report Form
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
einschl.	Einschließlich
EMA	European Medicines Agency
ESRD	End Stage Renal Disease
EU	Europäische Union
EQ-5D VAS	Euro Quality of Life Health State Profile Questionnaire Visual Analog Scale
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GalNAc	N-Acetylgalactosamin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls

GO	Glykoloatoxidase
h	Stunde/n
HIV	Humanes Immunodefizienzvirus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	International normalisierte Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRS	Interactive Response System
ITT	Intention to treat
KDQOL	Kidney Disease Quality of Life Questionnaire
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LC/MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
LLOQ	Lower Limit of Quantitation
LS-MW	Last Squares-Mittelwert
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MCS	Mentale Subskala des SF-12
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute/n
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NB	Nicht bekannt
NCHS	National Center for Health Statistics
n.e.	Nicht errechenbar
OD	Orphan Drug
OLE	Open Label-Verlängerungsphase (Open Label Extension Phase)
OR	Odds Ratio
PCS	Physische Subskala des SF-12
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory

PH	Primäre Hyperoxalurie
PH1	Primäre Hyperoxalurie Typ 1
PP	Per-Protocol
PRO	Patient Reported Outcomes
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
REML	Restricted Maximum Likelihood
RNAi	Ribonukleinsäure-Interferenz (Ribonucleic Acid Interference)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
s.c.	Subkutan
SD	Standard Deviation
SEM	Standard Deviation of Mean
SF-12	Short Form-12
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
s. o.	Siehe oben
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
u. v. m.	Und vieles mehr
VABS-II	Vineland Adaptive Behavior Scale-II
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus

WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel



#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Lumasiran zur Behandlung der Primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung, die am 19.11.2020 durch die EU-Kommission erteilt wurde, aufgrund des Orphan Drug (OD)-Status des Arzneimittels als belegt. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Lumasiran ist im Folgenden in Bezug auf das genannte Anwendungsgebiet zu bewerten. Dazu werden die zwei zulassungsrelevanten Studien, die randomisierte und klinisch kontrollierte Studie ALN-GO1-003 (ILLUMINATE-A) sowie unterstützend die einarmige, nicht kontrollierte Studie ALN-GO1-004 (ILLUMINATE-B), herangezogen.

Die Studie ILLUMINATE-A ist eine doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase III-Studie (Randomised Controlled Trial, RCT) zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran, welche erst in eine einfach verblindete einarmige Phase und im Folgenden in eine offene Verlängerungsstudie übergeht, sodass die Gesamtstudiendauer fünf Jahre umfasst. In der Studie waren per Einschlusskriterium Kinder im Alter von  $\geq 6$  Jahren und Erwachsene mit PH1 eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden in der Studie ILLUMINATE-A entweder mit Lumasiran und einer patientenindividuellen Therapie (Interventionsarm) oder mit Placebo und patientenindividueller Therapie (Kontrollarm) behandelt.

Unterstützend werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie Studie ILLUMINATE-B dargestellt. Die Studie ILLUMINATE-B ist eine offene, einarmige Phase III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran mit einer Gesamtlaufzeit von fünf Jahren. In der Studie waren Säuglinge und Kinder im Alter von  $< 6$  Jahren eingeschlossen.

In den beiden Studien ILLUMINATE-A und -B hatten die Studienteilnehmer mittels genetischer Testung eine PH1-Diagnose erhalten. Darüber hinaus war bei den Studienteilnehmern per Ein-/Ausschlusskriterien der Oxalatspiegel im Urin erhöht, während die Nierenfunktion leicht bis moderat eingeschränkt war.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Lumasiran erfolgte unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Abschnitte 4.3 und 4.4).

**Morbidität**

- Veränderung des Oxalatspiegels im Urin (ILLUMINATE-A und -B)
- Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma (ILLUMINATE-A und -B)
- Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen (ILLUMINATE-A und -B)
- Veränderung der Nephrokalzinose (ILLUMINATE-A und -B)
- Veränderung der Nierenfunktion (ILLUMINATE-A und -B)
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS (ILLUMINATE-A)
- Veränderung des Wachstums (ILLUMINATE-B)
- Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der Vineland Adaptive Behavior Scale-II (VABS-II) (ILLUMINATE-B)

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0 (ILLUMINATE-A)
- Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL (ILLUMINATE-A)

**Nebenwirkungen** (ILLUMINATE-A und -B)

- Auftreten von jeglichen unerwünschten Ereignissen (UE)
- Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Auftreten von milden UE
- Auftreten von moderaten UE
- Auftreten von UE schweren Grades
- Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben
- Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben
- Todesfälle
- Auftreten von UE von besonderem Interesse

**Datenquellen**

Zur Nutzenbewertung eines Arzneimittels mit OD-Status muss gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) keine Studienrecherche zu dem zu bewertenden Arzneimittel nachgewiesen werden. Um sicherzustellen, dass die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen wird, wurden dennoch eine Studienregistersuche und eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Es wurden für die Informationsbeschaffung unterschiedliche Datenquellen herangezogen, darunter Informationssysteme und Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers. Zur Durchführung der bibliografischen Literaturrecherche wurden die Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane-CENTRAL verwendet. Die Identifikation von relevanten Studien, welche abgeschlossen, abgebrochen oder laufend waren, erfolgte in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP) sowie im Suchportal der World Health Organization (WHO), im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) und in der Datenbank des Arzneimittel-Informationssystems (AMIS).

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Gemäß der Fragestellung wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl relevanter Studien festgelegt:

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Studienpopulation</b>	Erwachsene und Kinder (≤ 18 Jahre) mit PH1	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz zur Fachinformation von Lumasiran muss bestehen (1)
<b>Intervention</b>	Therapie mit Lumasiran gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Lumasiran	Zielintervention der Nutzenbewertung muss gegeben sein
<b>Vergleichstherapie</b>	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Gem. § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei <i>Orphan Drugs</i> durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der pivotalen Zulassungsstudien, bei denen die Vergleichstherapie (s. ILLUMINATE-A) eine patientenindividuelle Therapie darstellt
<b>Endpunkte<sup>a</sup></b>	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) (2)

<b>Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte sowie einarmige klinische Studien	Nicht klinische Studien	Bei Arzneimitteln mit OD-Status basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf den Zulassungsstudien, bei denen es sich in diesem Fall um eine RCT und eine einarmige klinische Studie handelt
<b>Studiendauer</b>	Sechs Monate oder länger	Kürzer als sechs Monate	Die Studiendauer ergibt sich aus der Dauer der vergleichenden, randomisierten Zulassungsstudie ILLUMINATE-A
<b>Publikationstyp<sup>b</sup></b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report, nicht systematische Übersichtsarbeit)	Eine ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen ist erforderlich
<p>a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Die Operationalisierungen der einzelnen, im Dossier dargestellten Endpunkte der Nutzendimensionen <i>Mortalität</i>, <i>Morbidität</i>, <i>Lebensqualität</i> und <i>Nebenwirkungen</i> sind im Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

#### ***Bewertung der Aussagekraft der Nachweise***

Basierend auf dem OD-Status gelten der medizinische Nutzen sowie der medizinische Zusatznutzen von Lumasiran zur Behandlung von Patienten mit PH1 bereits durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß der VerFO des G-BA (5. Kapitel, Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) nicht notwendig.

Dennoch wurde im vorliegenden Dossier eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise der Vollständigkeit halber durchgeführt. Die hieraus resultierenden Ergebnisse sind detailliert in Abschnitt 4.3 sowie zusammenfassend in Abschnitt 4.4.1 dargestellt. Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Lumasiran im Rahmen der Studie ILLUMINATE-A und unterstützend der Studie ILLUMINATE-B erfolgte zum einen durch die Bewertung auf Studienebene und zum anderen durch die Bewertung der Aussagekraft auf Endpunktebene.

Die Studie ILLUMINATE-A ist eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase III-Studie mit anschließender offener Verlängerungsphase, sodass ein direkter Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran mit jener Behandlung des Kontrollarms möglich war. Das Verzerrungspotenzial der Studie ILLUMINATE-A wurde auf Studienebene entsprechend als niedrig eingestuft. Darüber hinaus wurde das Verzerrungspotenzial für jeden Endpunkt einzeln bewertet. Die Validität der Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente eines jeden Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5 dargelegt. Die Studie ILLUMINATE-A wurde anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und der Patientenfluss anhand eines Flussdiagramms dargestellt (siehe Anhang 4-D).

Die Studie ILLUMINATE-B wird unterstützend dargestellt, erlaubt allerdings aufgrund des einarmigen nicht-randomisierten Studiendesigns keinen Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran mit jener einer patientenindividuellen Therapie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde entsprechend für die ILLUMINATE-B-Studie als *hoch* eingestuft. Weiterhin wurde das Verzerrungspotenzial für jeden Endpunkt einzeln bewertet. Die Validität der Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente eines jeden Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5 dargelegt. Die Studie ILLUMINATE-B wurde anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND)-Statements 2004 (Items 1 bis 22) beschrieben und der Patientenfluss anhand eines Flussdiagramms dargestellt (siehe Anhang 4-D).

### ***Synthese der Ergebnisse***

Die patientenrelevanten Endpunkte wurden den in der Verfo des G-BA vorgegebenen Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* zugeordnet. Zum Vergleich beider Studienarme bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte wurden die Ergebnisse einander vergleichend gegenübergestellt, statistisch ausgewertet und zusammenfassend beschrieben. Ergänzend wurden für die Studie ILLUMINATE-A detaillierte Subgruppenanalysen dargestellt, welche die Robustheit der sich aus der Hauptanalyse ergebenden Effekte bestätigen.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse war nicht geeignet und wurde nicht durchgeführt, da die eingeschlossenen Studien ILLUMINATE-A und -B bezüglich ihrer Methodik und der untersuchten Studienpopulation als heterogen einzustufen sind.

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

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Lumasiran zur Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen gilt durch die Zulassung bereits als belegt. Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Lumasiran basiert auf der Zulassungsstudie ILLUMINATE-A und wird durch die Daten der weiteren Zulassungsstudie ILLUMINATE-B unterstützt.

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse zu den Endpunkten der beiden Studien ILLUMINATE-A und -B zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Lumasiran beziehen sich auf die Patientenpopulation gemäß Zulassung (Zielpopulation).

#### ***Mortalität***

Zur Nutzendimension *Mortalität* wurden in den zugrundeliegenden Zulassungsstudien ILLUMINATE-A und -B keine Endpunkte erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgte im Rahmen der Nutzendimension *Nebenwirkungen*.

#### ***Morbidität***

##### *Veränderung des Oxalatspiegels im Urin*

In den Studien ILLUMINATE-A und -B wurde als primärer Endpunkt die Veränderung des Oxalatspiegels im Urin betrachtet. Da bei Patienten mit PH1 eine Überproduktion von Oxalat vorliegt, welche das Krankheitsbild der PH1 bestimmt, ist der Oxalatspiegel im Urin bei PH1-Patienten besonders hoch und Oxalat als Krankheitsnoxe zu betrachten. Durch die Behandlung mit Lumasiran, welche durch Ribonukleinsäure Interferenz (RNAi) der Überproduktion des Oxalats als Krankheitsursache entgegenwirken soll, sank der Oxalatspiegel im 24 h-Urin in der ILLUMINATE-A-Studie für den Zeitraum Monat 3-6 um rund 65,39 % (Veränderung des LS-MW (Last Squares-Mittelwert) (Standard Deviation of Mean (SEM)): 2,94). Die Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-Konfidenzintervall (KI)] betrug -53,55 % [-62,31; -44,78] zum Zeitpunkt Monat 3-6, sodass ein rasch einkehrender, statistisch signifikanter Vorteil bei der Senkung des Oxalatspiegels im Urin durch die Behandlung mit Lumasiran im Vergleich zur Behandlung im Kontrollarm beobachtet werden konnte (p-Wert:  $1,69 \times 10^{-14}$ ). Zur Untersuchung dieses Endpunktes wurden diverse supportive Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1), mit welchen ausnahmslos und somit konsistent derselbe positive Effekt von Lumasiran auf den Oxalatspiegel im Urin der Studienteilnehmer nachgewiesen werden konnte. In 80,8 % bzw. in 50,0 % der Studienteilnehmer konnte eine Verminderung des Oxalatspiegels im Urin auf  $\leq 1,5 \times$  Upper Limit of Normal (ULN) bzw.  $\leq$  ULN erzielt werden (Risikodifferenz (RD) [95 %-KI]: 0,81 [0,51; 0,91]; p-Wert:  $1,497 \times 10^{-6}$  bzw. RD [95 %-KI]: 0,50 [0,21; 0,68]; p-Wert: 0,001). Auch in der ILLUMINATE-B-Studie verringerte sich der Oxalatspiegel im Urin, gemessen anhand des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im Spontanurin, zu Monat 3-6 um 71,97 % (SEM: 2,71), was einer statistisch signifikanten Veränderung zur Baseline entspricht (p-Wert:  $4,26 \times 10^{-21}$ ). Wie zuvor in der ILLUMINATE-A Studie konnte auch in der ILLUMINATE-B Studie durch alle durchgeführten zusätzlichen Analysen die effektive Senkung des Oxalatspiegels im Urin durch Lumasiran bestätigt werden.

Zusammenfassend konnte anhand der Veränderung des Oxalatspiegels im Urin gezeigt werden, dass Lumasiran eine effektive Reduzierung der pathologischen, hepatischen Oxalatüberproduktion und eine maßgebliche Senkung der Oxalatlast bei den Studienteilnehmern bewirkt.

#### *Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma*

Die Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma wurde in beiden für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien ILLUMINATE-A und -B untersucht. Bei den Studienteilnehmern der ILLUMINATE-A-Studie konnte der Oxalatspiegel im Plasma effektiv um 39,80 % (Veränderung des LS-MW (SEM: 2,94) zu Monat 3-6 gesenkt werden, was einer statistisch signifikanten Senkung zugunsten der Lumasiran-Behandlung gegenüber der Kontrollbehandlung entspricht (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -39,48 % [-50,10 %; 28,87 %]). Auch in der Studie ILLUMINATE-B konnte eine effektive Senkung des Oxalatspiegels im Plasma um 39,35 % (SEM: 4,79) zum Zeitpunkt Monat 3-6 herbeigeführt werden, was eine statistisch signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline entspricht (p-Wert:  $1,781 \times 10^{-7}$ ). Sämtliche Analysen zur Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma weisen ähnlich wie die Veränderung des Oxalatspiegels im Urin vor, dass Lumasiran rasch und effizient in die endogene Überproduktion der Oxalsäure eingreifen und die Oxalatlast vermindern kann.

#### *Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen*

Da das wiederkehrende Auftreten von Nierensteinen eines der Leitsymptome der PH1 darstellt, wurde die Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen in den beiden Studien erhoben. Jedoch ist zu beachten, dass eine Senkung der Oxalatlast im Körper sich nicht auf die Inzidenz von Nierensteinen auswirken muss und gegebenenfalls zeitlich verzögert auftreten kann. Dies ist dadurch begründet, dass bereits existierende, sich lösende Nierensteine und Oxalat-Ablagerungen auch direkt nach einer effektiven Behandlung zu Steinereignissen führen können, sodass ein Behandlungseffekt erst verzögert beobachtbar wäre, wenn langfristig der Oxalsäureüberproduktion entgegengewirkt wird. Gemäß diesen Überlegungen konnte in der Studie ILLUMINATE-A kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen für die Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen detektiert werden (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,25 [0,28; 5,59]; p-Wert: 0,7709). Tatsächlich zeigt sich, dass die Rate der Steinereignisse in den zwölf Monaten vor Einverständniserklärung in Studienteilnehmern des Lumasiran-Arms im Vergleich zu den Studienteilnehmern des Kontrollarms deutlich höher lag (Steinereignisse pro Patientenzahl (Lumasiran vs. Kontrollarm): 3,19 vs. 0,54). Im Laufe der Studie zu Monat 6-12 glich sich diese Rate einander an (0,85 vs. 0,83), sodass sich ein positiver Trend bei der Beobachtung der Inzidenz von Nierensteinen ableiten lässt. Sehr ähnliche Beobachtungen wurden in der Studie ILLUMINATE-B angestellt, wo die Steinereignisrate eine leichte Abnahme aufwies (Steinereignisrate pro 100 Patiententage 12 Monate vor Einverständniserklärung vs. 12 Monate post-Baseline: 0,07 vs. 0,04).



Trotz eines positiven Trends lässt sich nach 6 Monaten Behandlung mit Lumasiran noch keine sichere Aussage zu dem Effekt des Arzneimittels auf die Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen ableiten.

#### *Veränderung der Nephrokalzinose*

Die Veränderung der Nephrokalzinose als charakteristisches Symptom der PH1 durch die Ablagerung von Oxalat in der Niere wurde in den Studien ILLUMINATE-A und -B untersucht. In der Studie ILLUMINATE-A verbesserte sich zum Zeitpunkt Monat 6 bei drei Studienteilnehmern des Lumasiran-Arms, jedoch bei keinem Studienteilnehmer des Kontrollarms der Schweregrad der Nephrokalzinose. Gleichzeitig verschlechterte sich der Schweregrad der Nephrokalzinose bei einem Studienteilnehmer des Kontrollarms, jedoch konnte eine Verschlechterung bei keinem Studienteilnehmer des Lumasiran-Arms aufgezeigt werden. Bei dem Großteil der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen war der Schweregrad der Nephrokalzinose im Vergleich zur Baseline gleichbleibend. Ähnlich wie bei der Inzidenz von Nierensteinen ist aufgrund präexistierender Oxalat-Ablagerungen anzunehmen, dass eine Senkung der pathologischen Oxalatüberproduktion sich zeitlich verzögert positiv auf den Schweregrad einer Nephrokalzinose auswirken würde. Daher ist in diesem Fall trotz eines positiven beobachteten Trends keine sichere Aussage des Effekts von Lumasiran im Vergleich zum Effekt der Kontrollbehandlung auf die Veränderung der Nephrokalzinose zu treffen.

#### *Veränderung der Nierenfunktion*

Die Oxalat-Ablagerungen führen in den renalen Tubuli der PH1-Patienten zu chronischen Entzündungsreaktionen, welche fibrotische Veränderungen und den sukzessiven Verlust der Nierenfunktion herbeiführen. Die Veränderung der Nierenfunktion wurde daher in den Studien ILLUMINATE-A und -B anhand der Bestimmung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) untersucht. In beiden Studien wurden Patienten nur dann in die Studie aufgenommen, wenn die eGFR bei  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lag, was einer milden bis maximal moderaten Niereninsuffizienz entspricht. Zur Baseline lag die eGFR im Lumasiran-Arm der ILLUMINATE-A-Studie im Mittel bei 82,97 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Standard Deviation (SD): 25,55). Dieser Wert veränderte sich zu Monat 6 unwesentlich und entwickelte sich in beiden Armen ähnlich (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -0,42 [-9,43; 8,58]; Hedges' g [95 %-KI]: -0,07 [-0,74; 0,60]). In der ILLUMINATE-B-Studie lag die eGFR zur Baseline im Mittel noch höher als bei den Patienten in der ILLUMINATE-A-Studie bei 112,80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (SD: 27,63) und verändert sich nahezu gar nicht im Verlauf von sechs Monaten.

Dass die Veränderung der Nierenfunktion durch die Behandlung mit Lumasiran binnen sechs Monaten nicht maßgeblich beeinflusst werden konnte, entsprach den Erwartungen bei der Konzeption der Studie. Bei der PH1 nimmt die Nierenfunktion in den Patienten nicht graduell ab, sondern sie entwickelt sich je nach Alter des Patienten, je nach Genotyp der Erkrankung und je nach Compliance in Bezug auf die patientenindividuelle Therapie unterschiedlich. Es gibt viele, teils unbekannte Faktoren, die sich auf den Verlauf der Erkrankung auswirken. Eine genaue Prognose ist schwer zu treffen, da bei einigen Patienten die Nierenfunktion über lange Zeit konstant bleibt, es jedoch bei anderen Patienten schnell zu einem akuten Fortschreiten der Niereninsuffizienz kommen kann. Zusammenfassend lässt sich in dem Behandlungszeitraum von sechs Monaten keine sichere Aussage der Effektivität von Lumasiran im Vergleich zur Kontrollbehandlung in Bezug auf die Veränderung der Nierenfunktion treffen. Es ist jedoch anzumerken, dass sich die eGFR unter der Behandlung mit Lumasiran nicht verschlechtert hat.

#### *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS*

Mit Fortschreiten der Erkrankung wird der allgemeine Gesundheitszustand der PH1-Patienten teils massiv beeinträchtigt. Dabei sind allem voran der sukzessive Verlust der Nierenfunktion, das Auftreten von Steinereignissen und die Spätfolgen der systematischen Oxalose entscheidende Faktoren. Gemäß der Ausschlusskriterien der Studie ILLUMINATE-A, laut welcher eine milde bzw. maximal eine moderate Einschränkung der Nierenfunktion vorliegen durfte und Studienteilnehmer mit Anzeichen einer systemischen Oxalose nicht zulässig waren, befanden sich die Studienteilnehmer in einem allgemein guten Gesundheitszustand, welcher anhand der EQ-5D VAS erhoben wurde. Dies spiegelt sich in den verhältnismäßig hohen Werten der EQ-5D VAS bei Behandlungsbeginn wider (Mittelwert (MW) Lumasiran vs. Behandlung des Kontrollarms: 83,3 vs. 83,9). Über die Dauer von sechs Monaten veränderte sich der durch die Studienteilnehmer selbst eingeschätzte allgemeine Gesundheitszustand lediglich geringfügig. Daher konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen nachgewiesen werden (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 4,8 [-3,7; 13,3]; p-Wert: 0,2573; Hedges' g [95 %-KI]: 0,37 [-0,36; 1,09]). Somit war insgesamt kein signifikanter Effekt von Lumasiran im Vergleich zur Kontrollbehandlung auf die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes nach 6 Monaten zu beobachten.

#### *Veränderung des Wachstums*

PH1-Patienten, die bereits im Kindesalter einen schweren Verlauf der Erkrankung in Form einer Niereninsuffizienz und Nephrokalzinose aufweisen, leiden zusätzlich meist an Gedeihstörungen. Das Wachstum der Kinder mit PH1 ist dann im Vergleich zu gesunden Altersgenossen verzögert und einige Entwicklungsmeilensteine werden nicht erreicht. In der Studie ILLUMINATE-B, in welcher Kinder unter 6 Jahren eingeschlossen waren, wurden deshalb auch die Körpergröße und das Körpergewicht erfasst und über den Verlauf der Studie beobachtet. Es konnte durch die Studie gezeigt werden, dass durch Lumasiran die Körpergröße und das Körpergewicht nach 6 Monaten Behandlung konstant im Vergleich zum Behandlungsbeginn geblieben sind. Es ist anzumerken, dass sich das Wachstum unter Lumasiran nicht verschlechtert hat.

*Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II*

Die Veränderung des adaptiven Verhaltens wurde durch die VABS-II in der Studie ILLUMINATE-B erhoben. Da die Rücklaufquoten für die beiden Zeitpunkte Baseline und Monat 6 jedoch zu gering waren, konnte keine Aussage über die Wirksamkeit von Lumasiran bezüglich des adaptiven Verhaltens von PH1-Patienten getroffen werden.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität****Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™ 36 v.1.0*

Die Veränderung der Lebensqualität in Bezug auf die Nierenerkrankung der PH1-Patienten wurde in der Studie ILLUMINATE-A für PH1-Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren mithilfe des KDQOL™ 36 v.1.0 erfasst. Die Ergebnisse der physischen Subskala (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -3,0 [-12,1; 6,1]; p-Wert: 0,4853; Hedges' g [95 %-KI]: -0,40 [-1,46; 0,67]), der mentalen Subskala (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 3,7 [-5,9; 13,3]; p-Wert: 0,4211; Hedges' g [95 %-KI]: 0,59 [-0,50; 1,66]), der Krankheitslast der Nierenerkrankung, der Symptome und Probleme der Nierenerkrankung (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 3,5 [-19,5; 26,5]; p-Wert: 0,7478; Hedges' g [95 %-KI]: 0,21 [-0,84; 1,25]) sowie der Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 6,0 [-6,3; 18,3]; p-Wert: 0,3110; Hedges' g [95 %-KI]: 0,70 [-0,40; 1,78]) veränderten sich im Verlauf der Studie unwesentlich und wiesen keine statistisch signifikanten Effekte auf. Aufgrund des guten allgemeinen Gesundheitszustandes und der wenig eingeschränkten Nierenfunktion der Studienteilnehmer zu Studienbeginn (s. o.) war die Lebensqualität der Studienteilnehmer in Bezug auf die Morbidität der Niere in diesem frühen Stadium der Erkrankung wenig beeinträchtigt. Es war daher zu erwarten, dass sich diese zu Studienbeginn wenig beeinträchtigte Lebensqualität innerhalb der sechs Monate Studienbehandlung wenig verändert. Der Effekt von Lumasiran auf die krankheitsspezifische Lebensqualität lässt sich aus diesem Grund nicht hinreichend bewerten.

*Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL*

Die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurde in der Studie ILLUMINATE-A für PH1-Patienten im Alter von  $< 18$  Jahren anhand des PedsQL erhoben. Dabei wurden Probleme der Patienten im körperlichen (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -11,0 [-22,2; 0,2]; p-Wert: 0,0543; Hedges' g [95 %-KI]: -0,84 [-1,82; 0,16]), emotionalen (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 0,1 [-12,3; 12,4]; p-Wert: 0,9925; Hedges' g [95 %-KI]: 0,42 [-0,55; 1,37]), sozialen (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 0,6 [-11,8; 13,0]; p-Wert: 0,9219; Hedges' g [95 %-KI]: 0,38 [-0,58; 1,33]) und schulischen (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -8,6 [-27,7; 10,5]; p-Wert: 0,3538; Hedges' g [95 %-KI]: 0,08 [-0,87; 1,03]) Bereich sowie solche, die mit der Nierenerkrankung assoziiert sind (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 8,8 [-5,2; 22,8]; p-Wert: 0,1949; Hedges' g [95 %-KI]: 0,78 [-0,34; 1,86]), erfasst.

Ähnlich wie bereits bei der vorherigen Auswertung der Lebensqualität beschrieben, ließen sich auch hier keine wesentlichen Unterschiede in der Lebensqualität nach sechs Monaten Behandlung mit Lumasiran im Vergleich zur Behandlung im Kontrollarm ausmachen. Daher ist auch in diesem Fall die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität der PH1-Patienten unter der Lumasiran-Behandlung im Vergleich zur Kontrollbehandlung nicht abschätzbar.

### ***Nebenwirkungen***

#### *Auftreten von unerwünschten Ereignissen*

In den Studien ILLUMINATE-A und -B wurden das Nebenwirkungsprofil von Lumasiran anhand des Auftretens von UE untersucht. In der Studie ILLUMINATE-A erfolgte dies vergleichend zur Behandlung des Kontrollarms. In beiden Studien erfolgte die Dokumentation der aufgetretenen UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) zum einen auf Ebene der Gesamtraten und zum anderen auf System Organ Class (SOC)- und Preferred Term (PT)-Ebene.

In beiden Studien konnte nachgewiesen werden, dass nahezu alle UE, die unter Lumasiran aufgetreten sind, mild oder moderat in der Ausprägung waren. Lediglich einer von insgesamt 44 Studienteilnehmern, die zusammengefasst in beiden Studien mit Lumasiran behandelt wurden (N = 44), wies ein SUE auf (1 Studienteilnehmer aus der Studie ILLUMINATE-B). Dieser Studienteilnehmer wies ein SUE in Form einer viralen Infektion auf, welche auskuriert werden konnte. Auch hatte nur ein Studienteilnehmer die Studienmedikation aufgrund von UE unterbrochen, dieser Studienteilnehmer nahm an der Studie ILLUMINATE-A teil. In beiden Studien wurden bei den Studienteilnehmern, die mit Lumasiran behandelt wurden, keine UE, die zum Abbruch der Studie oder zum Tode geführt haben, beobachtet.

Insgesamt konnte durch die Ergebnisse beider Studien nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit Lumasiran insgesamt gut verträglich erscheint, da fast ausschließlich milde bzw. moderate UE aufgetreten sind, die gut behandelt werden können und somit nicht zur Unterbrechung der Behandlung und/oder zu weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen führen.

### **Subgruppenanalysen**

Es wurden für die randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie ILLUMINATE-A 133 Subgruppenanalysen durchgeführt. In 5,26 % der Analysen ergab sich ein Beleg auf eine Effektmodifikation. Per Definition eines p-Interaktionsterms führen im Mittel rund 5 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Beleg. So war folglich bereits anhand des zu erwartenden Anteils an falsch positiven Belegen davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie ILLUMINATE-A sowohl über die Gesamtstudienpopulation als auch über die Subgruppen hinweg konsistent sind. Die Subgruppenanalysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse, sodass sich insgesamt ein therapeutischer Vorteil von Lumasiran gegenüber der Therapie im Kontrollarm ableiten lässt.

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

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ILLUMINATE-A und -B und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

<b>Endpunkt</b> Studie Analyse	<b>Statistisches Maß</b>	<b>Ergebnis</b> ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>			
Im Rahmen dieser Nutzendimension wurden keine Endpunkte erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Nutzendimension Nebenwirkungen berichtet.			
<b>Morbidität</b>			
<b>Veränderung des Oxalatspiegels im Urin</b>			
ILLUMINATE-A Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin zu Monat 3-6 <sup>a,b</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-53,55 (4,32) [-62,31; -44,78] p = 1,69 x 10 <sup>-14</sup>	beträchtlich
ILLUMINATE-B Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben zu Monat 3-6 <sup>a,c</sup>	Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-71,97 (2,71) [-77,52; -66,42] p = 4,26 x 10 <sup>-21</sup>	
<b>Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</b>			
ILLUMINATE-A Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma zu Monat 3-6 (auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets) <sup>a,d</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-39,48 (5,18) [-50,10; -28,87] p = 2,86 x 10 <sup>-8</sup>	beträchtlich
ILLUMINATE-B Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma zu Monat 3-6 (auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets) <sup>a,d</sup>	LS-MW (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-39,35 (4,79) [-49,43; -29,28] p = 1,781 x 10 <sup>-7</sup>	

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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen</b>			
ILLUMINATE-A Gesamtrate an Studienteilnehmern mit Nierensteinen in den Monaten 1-6°	RR [95 %-KI] p-Wert	1,25 [0,28; 5,59] p = 0,7709	nicht quantifizierbar
ILLUMINATE-B Gesamtrate an Steinereignissen 12 Monate vor Einverständniserklärung vs. 12 Monate nach Beginn der Lumasiran-Behandlung	Steinereignisse pro 100 Patiententage	0,07 vs. 0,04	
<b>Veränderung in der Nephrokalzinose</b>			
ILLUMINATE-A Veränderung der Nephrokalzinose zu Monat 6			nicht quantifizierbar
- Verbesserung des Schweregrades	n/N (%)	3/26 (11,5) vs. 0/13 (0,0)	
- Verschlechterung des Schweregrades	n/N (%)	0 (0,0) vs. 1/13 (7,7)	
- Keine Veränderung des Schweregrades	n/N (%)	19/26 (73,1) vs. 11/13 (84,6)	
- Unbestimmtes Ansprechen	n/N (%)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
ILLUMINATE-B Verbesserung der Nephrokalzinose zu Monat 6			
- Verbesserung des Schweregrades	n/N (%)	8/14 (57,1)	
- Verschlechterung des Schweregrades	n/N (%)	0/14 (0,0)	
- Keine Veränderung des Schweregrades	n/N (%)	10/18 (55,6)	
- Unbestimmtes Ansprechen	n/N (%)	0/10 (0,0)	

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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Veränderung der Nierenfunktion</b>			
ILLUMINATE-A Veränderung der Nierenfunktion zu Monat 6	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-0,42 (4,43) [-9,43; 8,58] p = 0,9248	nicht quantifizierbar
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,07 [-0,74; 0,60]	
ILLUMINATE-B Veränderung der Nierenfunktion anhand eGFR zur Baseline vs. eGFR zu Monat 6	MW (SD)	112,80 (27,63) vs. 110,83 (25,23)	
<b>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS</b>			
ILLUMINATE-A Absolute Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS zu Monat 6	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	4,8 (4,18) [-3,7;13,3] p = 0,2573	nicht quantifizierbar
	Hedges' g [95 %-KI]	0,37 [-0,36; 1,09]	
ILLUMINATE-B	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		
<b>Veränderung des Wachstums</b>			
ILLUMINATE-A	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-A wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		
ILLUMINATE-B Veränderung des Wachstums zu Monat 6			
Veränderung der Körpergröße anhand entsprechender z-Scores zur Baseline vs. Monat 6	Veränderung des MW (SEM)	0,14 (0,09)	nicht quantifizierbar
Veränderung des Körpergewichts anhand entsprechender z-Scores zur Baseline vs. Monat 6	Veränderung des MW (SEM)	0,06 (0,08)	

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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II</b>			
ILLUMINATE-A	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-A wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		
ILLUMINATE-B Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II zu Monat 6	Aufgrund der unzureichenden Rücklaufquoten wurden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht für die Bewertung herangezogen.		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0</b>			
ILLUMINATE-A Absolute Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0 zu Monat 6			nicht quantifizierbar
- Physische Subskala des SF-12	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert  Hedges' g [95 %-KI]	-3,0 (4,22) [-12,1; 6,1] p = 0,4853  -0,40 [-1,46; 0,67]	
- Mentale Subskala des SF-12	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert  Hedges' g [95 %-KI]	3,7 (4,46) [-5,9; 13,3] p = 0,4211  0,59 [-0,50; 1,66]	
- Krankheitslast der Nierenerkrankung	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert  Hedges' g [95 %-KI]	3,5 (10,71) [-19,5; 26,5] p = 0,7478  0,21 [-0,84; 1,25]	



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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
- Symptome und Probleme der Nierenerkrankung	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-0,3 (9,24) [-20,1; 19,5] p = 0,9742	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,35 [-0,71; 1,39]	
- Auswirkung der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	6,0 (5,70) [-6,3; 18,3] p = 0,3110	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,70 [-0,40; 1,78]	
ILLUMINATE-B	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		
<b>Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL</b>			
ILLUMINATE-A Absolute Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL zu Monat 6			
- Probleme mit Gesundheit und Aktivitäten	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-11,0 (5,26) [22,2; 0,2] p = 0,0543	nicht quantifizierbar
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,84 [-1,82; 0,16]	
- Probleme mit Stimmungen/Gefühlen	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	0,1 (5,78) [-12,3; 12,4] p = 0,9925	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,42 [-0,55; 1,37]	

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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
- Probleme im Umgang mit Anderen	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	0,6 (5,81) [-11,8; 13,0] 0,9219	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,38 [-0,58; 1,33]	
- Probleme in der Schule	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-8,6 (8,97) [27,7; 10,5] p = 0,3538	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,08 [-0,87; 1,03]	
- Gesamtscore	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-4,3 (4,69) [-14,3; 5,7] p = 0,3690	
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,09 [-1,03; 0,86]	
- Gesamtscore psychosoziale Gesundheit	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-2,7 (5,57) [-14,5; 9,2] p = 0,6382	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,32 [-0,64; 1,27]	
- End Stage Renal Disease (ESRD) Total Score	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	8,8 (6,35) [-5,2; 22,8] p = 0,1949	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,78 [-0,34; 1,86]	
ILLUMINATE-B	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		

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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Nebenwirkungen</b>			
<b>Auftreten von unerwünschten Ereignissen</b>			
<b>Jegliche UE</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	1,22 [0,82; 1,82] p = 0,2682	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	18/18 (100,0)	
<b>UE milden Grades</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	1,25 [0,77; 2,02] p = 0,3205	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	13/18 (72,2)	
<b>UE moderaten Grades</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	1,75 [0,42; 7,27] p = 0,4261	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	5/18 (27,8)	
<b>UE schweren Grades</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	n. e.	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	0/18 (0,0)	
<b>SUE</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	n. e.	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	1/18 (5,6)	

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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben</b>			
ILLUMINATE-A	RD [95 %-KI] p-Wert	0,04 [-0,07; 0,15] p = 0,4868	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	0/18 (0,0)	
<b>UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	n. e.	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	0/18 (0,0)	
<b>UE, die zum Tod geführt haben</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	n. e.	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	0/18 (0,0)	
<p>Quelle: (3-7)</p> <p>Die statistischen Analysen der einzelnen Endpunkte sind in dem Abschnitt 4.2.5.2 und in den Ergebnistabellen der Hauptanalysen (siehe Abschnitte 4.3.1.3 und 4.3.2.3.3) im Detail beschrieben.</p> <p>a: Für die Endpunkte Veränderung des Oxalatspiegels im Urin und im Plasma sind in dieser Tabelle allein die primären Analysen der Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B darstellt. Für eine detaillierte Darstellung der weiteren Analysen zu diesen Endpunkten siehe die Abschnitte 4.3.1.3.1.2.1, 4.3.1.3.1.2.2, 4.3.2.3.3.1, 4.3.2.3.3.2.1.</p> <p>b: Der Oxalatspiegel im 24 h-Urin ist angegeben in mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>.</p> <p>c: Der Oxalat-Kreatinin-Quotient ist angegeben in mmol/mmol.</p> <p>d: Der Oxalatspiegel im Plasma ist angegeben in µmol/l.</p> <p>e: Für die Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen finden sich weitere Analysen unter Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

### **Zusatznutzen**

Die PH1 ist eine genetisch bedingte, sich häufig im Kindesalter manifestierende, sehr seltene Erkrankung, bei welcher aufgrund eines Enzymdefekts eine Überproduktion von Oxalsäure in der Leber erfolgt. Die massiv erhöhten Oxalsäure-Mengen bilden in den Geweben der Betroffenen Oxalat-Ablagerungen, welche erst im Urogenitaltrakt und im Zuge einer systemischen Oxalose auch im gesamten Körper zu chronischen Entzündungsgeschehnissen und somit zu erheblichen Gewebsschädigungen führen können. Eines der Leitsymptome der PH1 ist die Urolithiasis, welche ein Leben lang wiederholt auftreten kann. Aufgrund dieser Bildung von Nieren-/Harnsteinen kommt es zu teils starken Schmerzen und Urämie, auch Hospitalisierungen und Eingriffe können notwendig werden. Darüber hinaus kommt es bei vielen Betroffenen zu einer Nephrokalzinose. Im Verlauf der Erkrankung wird das Nierengewebe der PH1-Patienten sukzessive so stark geschädigt, dass ihre Nierenfunktion verloren geht und die Patienten auf eine Nierenersatztherapie angewiesen sind. Durch die Einbußen in der Nierenfunktion werden die Oxalat-Kristalle nicht mehr hinreichend über den Urin ausgeschieden, sodass sich die Oxalat-Verbindung im Blutplasma anreichert und es zu einer systemischen Oxalose kommen kann. Dieser Zustand stellt eine erhebliche Komplikation der Erkrankung dar, denn die Oxalat-Ablagerungen können in sämtlichen Geweben des Körpers zu massiven Schädigungen beitragen und somit die PH1-bedingte Krankheitslast sowie das Sterberisiko entscheidend erhöhen.

Abgesehen von wenigen Patienten, die vollständig auf eine Behandlung mit Vitamin B6 ansprechen, ist die PH1 bisher durch keine medikamentöse Therapie adäquat adressierbar. Die bisher verfügbaren Maßnahmen sind kaum in der Lage, das Krankheitsgeschehen zu bremsen. Vielmehr sind die Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung auf eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation angewiesen. Es bedarf folglich nachdrücklich neuartiger medikamentöser Therapien, die kausal in das Krankheitsgeschehen eingreifen. Der PH1 liegt ein Enzymdefekt zugrunde, der zu einer Überproduktion von Oxalsäure führt. Alle Schädigungen, welche die belastende Symptomatik der PH1 ausmachen, werden unmittelbar durch die Oxalat-Ablagerungen verursacht. Daher bedarf es einer Therapie, die in der Lage ist, die endogene Oxalsäure-Überproduktion effektiv zu senken bzw. diese zu normalisieren. Da die Menge der endogenen Oxalsäure-Produktion mithilfe der Bestimmung des Oxalatspiegels im Urin und im Plasma ermessens werden kann, wurden diese Messungen in den Studien ILLUMINATE-A und -B zur Untersuchung der Wirksamkeit von Lumasiran herangezogen. Die umfassenden Analysen der beiden Endpunkte Veränderung des Oxalatspiegels im Urin und im Plasma in beiden Studien spiegeln das Vermögen der Behandlung mit Lumasiran wider, die Oxalatlast der PH1-Patienten maßgeblich zu verringern.

Eine signifikante Senkung des Oxalatspiegels im Urin trat bereits wenige Wochen nach der ersten Lumasiran-Dosis bei praktisch allen Teilnehmern beider Studien ein. Obwohl die Teilnehmer beider Studien sich in einem frühen Stadium ihrer Erkrankung befunden haben, dementsprechend die Nierenfunktion noch nicht stark eingeschränkt war und noch keine Anzeichen einer systemischen Oxalose erkennbar waren, zeigen die umfangreichen Analysen, dass der Oxalatspiegel im Plasma signifikant und rasch sowie anhaltend gesenkt werden konnte.

Die effektive Senkung des Oxalatspiegels durch den gezielten Eingriff in die Regulation der endogenen Oxalsäure-Überproduktion entzieht der Erkrankung PH1 seine pathophysiologische Basis. Durch das Ausräumen der Krankheitsnoxe hat Lumasiran damit das Potenzial den PH1-Erkrankungsverlauf maßgeblich zu beeinflussen.

Aufgrund der beschriebenen hohen Effektivität und aufgrund des gleichzeitig geringen Nebenwirkungsprofils von Lumasiran lässt sich auf Basis der vergleichenden Daten der Studie ILLUMINATE-A und unterstützend auf Basis der Daten der einarmigen, offenen Studie ILLUMINATE-B bezüglich der **Behandlung von PH1-Patienten aller Altersgruppen**, insbesondere unter Berücksichtigung der Schwere und der Seltenheit der Erkrankung sowie der aktuell limitierten Therapiemöglichkeiten, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lumasiran** ableiten.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Lumasiran (Oxlumo<sup>®</sup>) wird zur Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen angewendet (1).

Es handelt sich bei Lumasiran um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung laut Anerkennung des OD-Status in der Europäischen Union (EU) vom 07. Juni 2013 (EU/3/13/1127) nach der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (8). Der OD-Status von Lumasiran wurde am 19.11.2020 im Rahmen des Zulassungsprozesses des Arzneimittels bestätigt (9).

Damit gilt der medizinische Zusatznutzen von Lumasiran durch die Zulassung, erteilt durch die EU-Kommission gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt.

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird anhand der Zulassungsstudie ALN-GO1-003 (ILLUMINATE-A) und unterstützend anhand der weiteren Zulassungsstudie ALN-GO1-004 (ILLUMINATE-B) bewertet. Bei der Studie ILLUMINATE-A handelt es sich um eine doppelt verblindete, randomisierte klinische Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in welcher PH1-Patienten im Alter von  $\geq 6$  Jahren entweder mit Lumasiran und einer zusätzlichen patientenindividuellen Therapie oder mit Placebo und einer patientenindividuellen Therapie behandelt wurden. Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete klinische Phase-III-Studie, in welcher PH1-Patienten im Alter von  $< 6$  Jahren mit Lumasiran sowie einer zusätzlichen patientenindividuellen Therapie behandelt wurden.

### **Patientenpopulation**

In der Studie ILLUMINATE-A wurden Patienten mit PH1 im Alter von  $\geq 6$  Jahren und in der ILLUMINATE-B Patienten mit PH1 im Alter von  $< 6$  Jahren eingeschlossen. In keiner der beiden Studien wiesen die Patienten eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz (ILLUMINATE-A:  $eGFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ILLUMINATE-B:  $eGFR$  im Alter von  $\geq 12$  Monaten:  $> 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Serumkreatinin im Alter von  $< 12$  Monaten  $\leq$  ULN) oder Anzeichen einer systemischen Oxalose auf.

### **Intervention**

Lumasiran ist indiziert zur Behandlung der PH1 für Erwachsene und Kinder im Alter von  $\leq 18$  Jahre. Die Intervention besteht aus der subkutanen Injektion von Lumasiran und einer patientenindividuellen Therapie.

### **Vergleichstherapie**

Lumasiran ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, daher muss keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden. Der medizinische Zusatznutzen von Lumasiran gilt bereits durch seine Zulassung als belegt. Da die Bewertung auf den pivotalen Studien ILLUMINATE-A und -B basiert, repräsentiert die Therapie im Kontrollarm der Studie die Vergleichstherapie für Lumasiran.

Im Kontrollarm der ILLUMINATE-A-Studie wurde den Studienteilnehmern subkutan eine Natriumchloridlösung verabreicht. Darüber hinaus erhielten alle Studienteilnehmer unabhängig von ihrer Studienmedikation eine patientenindividuelle Therapie, die bei der Behandlung der PH1 die oberste Priorität hat. Evidenzbasierte und allgemein gültige Leitlinien (S3) zur konkreten Behandlung fehlen in der Indikation PH1.

### **Endpunkte**

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Abschnitt 4.4.2) unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.



ILLUMINATE-A

- Morbidität
  - Veränderung des Oxalatspiegels im Urin
  - Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma
  - Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen
  - Veränderung der Nephrokalzinose
  - Veränderung der Nierenfunktion
  - Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL
  - Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL
- Nebenwirkungen
  - Auftreten von UE jeglichen Grades
  - Auftreten von UE milden Grades
  - Auftreten von UE moderaten Grades
  - Auftreten von UE schweren Grades
  - Auftreten von SUE
  - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben
  - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben
  - Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben
  - Auftreten von UE von besonderem Interesse

ILLUMINATE-B

- Morbidität
  - Veränderung des Oxalatspiegels im Urin
  - Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma
  - Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen
  - Veränderung der Nephrokalzinose
  - Veränderung der Nierenfunktion
  - Veränderung des Wachstums
  - Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II
  
- Nebenwirkungen
  - Auftreten von UE jeglichen Grades
  - Auftreten von UE milden Grades
  - Auftreten von UE moderaten Grades
  - Auftreten von UE schweren Grades
  - Auftreten von SUE
  - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben
  - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben
  - Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben
  - Auftreten von UE von besonderem Interesse

## Studientyp

Für die Nutzenbewertung werden die beiden pivotalen Zulassungsstudien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B herangezogen. Bei der Studie ILLUMINATE-A handelt es sich um eine multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Nach der sechsmonatigen doppelt verblindeten Studienphase geht die Studie über in eine dreimonatige einfach verblindete, einarmige Verlängerungsphase gefolgt von einer bis zu 51-monatigen Open Label-Verlängerungsphase (OLE-Phase), welche einem Langzeit-Follow-up dient. Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, multizentrische unverblindete Phase-III-Studie. Die ersten sechs Monate dienen der primären Analyse, daraufhin folgt eine Verlängerungsphase von bis zu 54 Monaten.

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Studienpopulation</b>	Erwachsene und Kinder ( $\leq 18$ Jahre) mit PH1	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz zur Fachinformation von Lumasiran muss bestehen (1)
<b>Intervention</b>	Therapie mit Lumasiran gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Lumasiran	Zielintervention der Nutzenbewertung muss gegeben sein

<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Begründung</b>
<b>Vergleichstherapie</b>	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei OD durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der pivotalen Zulassungsstudien, bei denen die Vergleichstherapie (s. ILLUMINATE-A) eine patientenindividuelle Therapie darstellt
<b>Endpunkte<sup>a</sup></b>	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 AM-NutzenV (2)
<b>Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte sowie einarmige klinische Studien	Nicht klinische Studien	Bei Arzneimitteln mit OD-Status basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf den Zulassungsstudien, bei denen es sich in diesem Fall um eine RCT und eine einarmige klinische Studie handelt
<b>Studiendauer</b>	Sechs Monate oder länger	Kürzer als sechs Monate	Die Studiendauer ergibt sich aus der Dauer der vergleichenden, randomisierten Zulassungsstudie ILLUMINATE-A

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Publikationstyp<sup>b</sup></b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, Case Report, nicht systematische Übersichtsarbeit)	Eine ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen ist erforderlich
<p>a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Die Operationalisierungen der einzelnen, im Dossier dargestellten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit sind im Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

### 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 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische Literaturrecherche wurde auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane-CENTRAL zum Suchzeitpunkt 02.11.2020 durchgeführt. Die Suche diente der Identifikation von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (Tabelle 4-3). Es wurden lediglich in englischer und deutscher Sprache verfasste Studien berücksichtigt. Die Suchstrategie wurde nach Intervention und Studientypen an den technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in der Verfo empfohlene Wong-Filter verwendet (10). In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt.

Die vollständigen Suchprofile sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-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-A zu dokumentieren.

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

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

Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, ICTRP sowie das Suchportal der WHO, das Clinical Data Suchportal der EMA und das AMIS nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien zum Suchzeitpunkt 02.11.2020 durchsucht. Eine systematische Suche ist in den Studienregistern nicht möglich. Aus diesem Grund wurde die Suche in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt.

Die Suchstrategien entsprachen den Vorgaben der Verfo und sind in Anhang 4-A dokumentiert.



#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Lumasiran erfolgte auf der Internetseite des G-BA. Dabei wurde der Filter „Wirkstoff A-Z“ und die Einschränkung auf den Buchstaben „L“ verwendet. Weitere Einschränkungen wie beispielsweise durch das Therapiegebiet, den OD-Status oder den Verfahrensstand wurden nicht vorgenommen. Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind in der Tabelle 4-10 aufgeführt.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Studien, welche im Rahmen der Studienregistersuche identifiziert worden sind, wurden von zwei Personen unabhängig voneinander überprüft und auf ihre Relevanz hin eingeordnet. Dabei wurden die Ein- und Ausschlusskriterien gemäß Tabelle 4-3 berücksichtigt. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Selektierenden wurden ggf. unter Einbeziehung eines Dritten bis zur Konsensfindung diskutiert.

Auch die bei der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden dann ausgeschlossen, wenn ihr Titel und/oder Abstract eindeutig als nicht relevant eingestuft werden konnte. Wurde der Titel/Abstract in diesem ersten Schritt nicht ausgeschlossen, wurde in einem nächsten Schritt der Volltext gesichtet, um sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen. Voneinander abweichende Einschätzungen der beiden unabhängigen Selektierenden wurden wiederum ggf. unter Einbeziehung eines Dritten bis zur Konsensfindung diskutiert. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien laut Volltext wurde die betreffende Publikation eingeschlossen (Abschnitt 4.3.1.1).

#### 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.*

Aufgrund des OD-Status gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Lumasiran durch die Zulassung des Arzneimittels gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V als belegt. Somit ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise laut VerfO des G-BA, 5. Kapitel (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V), geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, per se nicht notwendig. Der Vollständigkeit halber wurde die Bewertung der Aussagekraft durchgeführt und die Ergebnisse in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.

Die Angaben zu den einzelnen Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene wurden gemäß der vom G-BA gestellten Vorgaben und unter Berücksichtigung des Bewertungsbogens in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert.

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

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die eingeschlossenen Phase-III Studien wurden mithilfe der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements (ILLUMINATE-A) und mithilfe des TREND-Statements (ILLUMINATE-B) in Anhang 4-D beschrieben (11, 12). Darin wurden das Studienziel, die Methodik (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und die Resultate (Patientenfluss, Anzahl der Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) jeweils beschrieben.

Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen und die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Tabelle 4-3 beschrieben.

### 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.

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

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

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

*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.*

Die Bewertung basiert auf der Zulassungsstudie ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003) und unterstützend auf der weiteren Zulassungsstudie ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004).

### **Patientencharakteristika**

Die Charakteristika der Studienteilnehmer in beiden Studien werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Zulassungsstudie ILLUMINATE-A

Patientencharakteristikum/Stratifizierung	Statistische Maße
<b>Demographische Charakteristika</b>	
Alter bei Screening (Jahre)	MW SD Min; Max
Altersgruppe (Jahre) - 6– < 12 - 12 – < 18 - 18 – 65	n (%)
Geschlecht - Männlich - Weiblich	n (%)
Körpergewicht (kg)	MW SD Min; Max
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	MW SD Min; Max

<b>Patientencharakteristikum/Stratifizierung</b>	<b>Statistische Maße</b>
Abstammung <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kaukasisch</li> <li>- Asiatisch</li> <li>- Andere</li> <li>- Gemischter Abstammung</li> </ul>	n (%)
Ethnizität <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hispanisch oder lateinamerikanisch</li> <li>- Nicht hispanisch oder nicht lateinamerikanisch</li> </ul>	n (%)
Region <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nordamerika</li> <li>- Europa</li> <li>- Mittlerer Osten</li> </ul>	n (%)
<b>Krankheitsbezogene Charakteristika</b>	
Alter bei der Diagnose (Jahre)	MW SD Min; Max
Oxalatspiegel im 24 h-Urin korrigiert für Körperoberfläche (mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤ 1,70</li> <li>- &gt; 1,70</li> </ul>	MW SD Min; Max n (%)
Oxalat-Kreatinin-Quotient im 24 h-Urin (mmol/mmol)	MW SD Min; Max
Oxalatspiegel im Plasma (µmol/l)	MW SD Min; Max
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥90</li> <li>- 60 – &lt; 90</li> <li>- 45– &lt; 60</li> <li>- 30– &lt; 45</li> </ul>	n (%)

Patientencharakteristikum/Stratifizierung	Statistische Maße
Patientenberichtete Krankheitsgeschichte <ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatische Nierensteine</li> <li>- Lithotripsie/Steinentfernung in den letzten 12 Monaten vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung</li> <li>- Einnahme von Pyridoxin zur Baseline</li> <li>- Pyelonephritis</li> <li>- Harnwegsinfektionen</li> <li>- Nephrokalzinose</li> </ul>	n (%)
Anzahl an renalen Steinereignissen in den letzten 12 Monaten vor Studieneintritt <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0</li> <li>- 1 – 5</li> <li>- 6 - 10</li> <li>- &gt; 10</li> </ul>	n (%)
Symptome vor Diagnose <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asymptomatisch (Familienscreening)</li> <li>- Nierenstein</li> <li>- Nephrokalzinose</li> <li>- Andere</li> </ul>	n (%)
Quelle: (3, 6, 13, 14) a: Diese Kategorie umfasst sämtliche Symptome, die ein Patient vor Diagnosestellung erfahren hat. Für einen Patienten können dabei mehrere Kategorien zutreffen, weshalb die Prozentangaben 100 % übersteigen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-5: Patientencharakteristika der Zulassungsstudie ILLUMINATE-B

Patientencharakteristikum/Stratifizierung	Statistische Maße
<b>Demographische Charakteristika</b>	
Alter bei Screening (Jahre)	MW SD Min; Max
Altersgruppe (Jahre) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 - &lt; 1 Jahr</li> <li>- 1 - &lt; 2 Jahre</li> <li>- 2 - &lt;6 Jahre</li> </ul>	n (%)
Geschlecht <ul style="list-style-type: none"> <li>- Männlich</li> <li>- Weiblich</li> </ul>	n (%)
Körpergewicht (kg)	MW SD Min; Max

<b>Patientencharakteristikum/Stratifizierung</b>	<b>Statistische Maße</b>
Gewichtsklasse (kg) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0 - &lt; 10 kg</li> <li>- 10 - &lt; 20 kg</li> <li>- ≥ 20 kg</li> </ul>	n (%)
Körpergröße (cm)	MW SD Min; Max
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	MW SD Min; Max
Abstammung <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kaukasisch</li> <li>- Asiatisch</li> <li>- Andere</li> <li>- Gemischter Abstammung</li> </ul>	n (%)
Ethnizität <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hispanisch oder lateinamerikanisch</li> <li>- Nicht hispanisch oder nicht lateinamerikanisch</li> </ul>	n (%)
Region <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nordamerika</li> <li>- Europa</li> <li>- Mittlerer Osten</li> </ul>	n (%)
<b>Krankheitsbezogene Charakteristika</b>	
Alter bei der Diagnose (Monate)	MW SD Min; Max
Oxalat-Kreatinin-Quotient in Spontanurinproben (mmol/mmol)	MW SD Min; Max
Oxalatspiegel im Plasma (µmol/l)	MW SD Min; Max
Oxalatspiegel im 24 h-Urin korrigiert für BSA (mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup> )	MW SD Min; Max
Oxalat-Kreatinin-Quotient im 24 h-Urin (mmol/mmol)	MW SD Min; Max
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	MW SD Min; Max



Patientencharakteristikum/Stratifizierung	Statistische Maße
Patientenberichtete Krankheitsgeschichte <ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatische Nierensteine               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ja</li> <li>o nein</li> </ul> </li> <li>- Anzahl von Nierensteinen in den letzten 12 Monaten vor Einverständniserklärung</li> <li>- Lithotripsie/Steinentfernung in den letzten 12 Monaten vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ja</li> <li>o nein</li> </ul> </li> <li>- Einnahme von Pyridoxin zur Baseline               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ja</li> <li>o nein</li> </ul> </li> <li>- Pyelonephritis               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ja</li> <li>o nein</li> </ul> </li> <li>- Harnwegsinfektionen               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ja</li> <li>o nein</li> </ul> </li> <li>- Nephrokalzinose               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ja</li> <li>o nein</li> </ul> </li> <li>- Symptome vor Diagnose               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Asymptomatisch (Familienscreening)</li> <li>o Nierenstein/e</li> <li>o Nephrokalzinose</li> <li>o Andere</li> </ul> </li> </ul>	n (%) und ggf. MW SD Min; Max
Quelle: (15, 16) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens Ergebnisse der patientenrelevanten Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen herangezogen. Entsprechend sind im Folgenden die patientenrelevanten operationalisierten Endpunkte dargestellt.

### **Mortalität**

Die Mortalität und die Verlängerung des Gesamtüberlebens sind gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (17). In beiden Studien ILLUMINATE-A und -B sind keine Endpunkte der Nutzendimension Mortalität erhoben worden. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Nebenwirkungen.

## **Morbidität**

Um die Morbidität der PH1-Patienten adäquat abzubilden, werden für die Bewertung die folgenden zu operationalisierenden Effektparameter herangezogen:

- Veränderung des Oxalatspiegels im Urin
- Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma
- Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen
- Veränderung der Nephrokalzinose
- Veränderung der Nierenfunktion
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS
- Veränderung des Wachstums
- Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II

### ***Veränderung des Oxalatspiegels im Urin***

#### *Operationalisierung*

Der teils massiv erhöhte Oxalatspiegel im Urin ist die erste unmittelbare Ausprägung der PH1 und ist als Krankheitsnoxe zu verstehen, auf der die gesamte Symptomatik der Erkrankung aufbaut. Der Oxalatspiegel im Urin wurde zur Bestimmung der Wirksamkeit der Therapie mit Lumasiran in den Studien ILLUMINATE-A und -B herangezogen.

#### **ILLUMINATE-A**

Die Erhebung des Oxalatspiegels im Urin erfolgte in einer Urinsammlung über 24 Stunden hinweg (24 h-Urin). Zum Screening sowie zu Monat 6 und Monat 12 wurden mindestens drei 24 h-Urinproben bereitgestellt, von welchen mindestens zwei valide sein mussten, ehe die weiteren vorgesehenen Untersuchungen zu diesen Analysezeitpunkten erfolgen konnten. Dabei wurden die Proben zum Screening innerhalb eines 60-tägigen Zeitraums vor der ersten Dosis und die Proben zu Monat 6 bzw. 12 binnen 14 Tagen vor Dosis bereitgestellt. Die Dauer der Urinsammlung sowie das Volumen wurden in der electronic Case Report Form (eCRF) dokumentiert. Im weiteren Verlauf der offenen Verlängerungsphase erfolgte die Untersuchung von einzelnen 24 h-Urinproben regelmäßig im Abstand von drei Monaten und ab Monat 30 bis Studienende halbjährig.

### ILLUMINATE-B

Die Bestimmung des Oxalatspiegels erfolgte zum Screening und zu Monat 6 vorzugsweise im 24 h-Urin. Die Proben wurden binnen 60 Tagen vor der ersten Dosis bereitgestellt (Screening) sowie binnen 14 Tagen vor dem Untersuchungszeitpunkt zu Monat 6. Dazu wurden drei 24 h-Urinproben benötigt. Die Dauer der Urinsammlung sowie das Volumen wurden in der eCRF dokumentiert. Gelang es den Kindern nicht, die 24 h-Urin-Sammlung durchzuführen, erfolgte soweit möglich eine 24-stündige Probennahme mittels Katheter zur Baseline und zu Monat 6. Erwies sich eine 24 h-Urinprobenentnahme aus gegebenen Gründen bei den Kindern als nicht möglich, wurden Triplikate von Spontanurinproben untersucht. Diese wurden in den ersten sechs Monaten regelhaft jeden Monat, bis Monat 35 alle drei Monate und fortan jährlich binnen sieben Tagen vor jeder Dosis bereitgestellt. Spontanurinproben entstammten vorzugsweise dem Morgenurin. Die Probennahme konnte entweder ambulant oder während des Besuchs im Studienzentrum vor jeder Dosis durchgeführt werden. Die Untersuchung erfolgte zu Monat 12 und daraufhin halbjährig bis Studienende, wenn möglich mithilfe einer 24 h-Urinsammlung.

#### *Validität*

Die Bestimmung des Oxalatspiegels im Urin erfolgte mittels validierter Verfahren der Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC/MS). Zur Untersuchung des Oxalatspiegels in den Spontanurinproben (ILLUMINATE-B) wurde der Oxalat-Kreatinin-Quotient herangezogen. Da dies eine objektive und standardisierte Methode darstellt, ist diese als valide zu betrachten. Für die Höhe des Oxalatspiegels bei gesunden Individuen liegen Normwerte vor (18, 19), gerade für Kinder erfolgte die Analyse des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Relation zu den publizierten Referenzwerten, welche die natürliche körperliche Reifung beachten (20). Weiterhin wurde die Qualität der Urinprobe überprüft, indem ein Aliquot des 24 h-Urins für die Bestimmung des Kreatininwertes herangezogen wurde.

### ILLUMINATE-A

Eine Urinprobe galt dann als valide, wenn die Urinsammlung von der ersten verworfenen Harnentleerung bis zur letzten Harnentleerung bzw. dem letzten Versuch einer Harnentleerung über eine Dauer von 22-25 Stunden erfolgte, wenn keine Harnentleerungen dazwischen ausgelassen wurden (Dokumentation im Tagebuch des Patienten) und wenn der Kreatinin-Gehalt der 24 h-Urinprobe mindestens 10 mg/kg betrug.

### ILLUMINATE-B

Urinproben, welche nicht mithilfe eines Katheters gesammelt wurden, galten dann als valide, wenn die Urinsammlung von der ersten verworfenen Harnentleerung bis zur letzten Harnentleerung bzw. dem letzten Versuch einer Harnentleerung über eine Dauer von 18-26 Stunden erfolgte, wenn keine Harnentleerungen dazwischen ausgelassen wurden und wenn der Kreatinin-Gehalt der 24 h-Urinprobe mindestens 5 mg/kg betrug.

### *Patientenrelevanz*

Die PH1 stellt eine schwerwiegende Erkrankung dar, bei welcher sich ein genetischer Defekt in einer exzessiven endogenen Produktion von Oxalat in der Leber äußert. Auf diese Weise reichern sich pathologische Mengen von Oxalat im Urin an (21, 22). Die Folgen für die Niere und im weiteren Verlauf für den Körper der Patienten sind verheerend und schlagen sich in dem schweren Krankheitsverlauf der PH1 nieder. Die entstehenden toxischen Oxalatkristalle bilden Ablagerungen, gehen mit chronischen Entzündungsreaktionen einher und münden schlussendlich in einer sukzessiven Schädigung der renalen Tubuli (23, 24). Es kommt zur Nephrokalzinose, zu einem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion, außerdem verursachen die Ablagerungen eine lebenslang wiederkehrende Urolithiasis (25). Dabei korreliert die Höhe des Oxalatspiegels im Urin unmittelbar mit der Häufigkeit von auftretenden Nieren-/Harnsteinen und mit dem Eintreten eines Nierenversagens unabhängig vom Alter und von der eGFR bei Diagnose (26, 27) und ist damit als Krankheitsnoxe zu verstehen. Dementsprechend trägt der Oxalatspiegel im Urin einen hohen klinischen Stellenwert und wird nicht nur zur Diagnosestellung, sondern auch regelhaft zur Entscheidungsfindung bezüglich der Anpassungen der PH1-Therapiemaßnahmen herangezogen (18). Auch das Voranschreiten der PH1 wird mithilfe des Oxalatspiegels im Urin bewertet und somit ist das regelmäßige Monitoring bei PH1-Patienten angezeigt (18, 28). Die kausale Therapie der PH1 kann nur dann erfolgen, wenn die endogene Überproduktion des Oxalats normalisiert werden kann. Die exzessive Menge an Oxalat ist der allesentscheidende Ausgangspunkt für sämtliche Schädigungen an Niere und allen weiteren Organen und somit für die gesamte verheerende Symptomatik der PH1. Da das Oxalat nahezu vollständig durch die Nieren ausgeschieden werden muss, ist der Therapieerfolg einer kausalen Behandlung unmittelbar durch die Messung des Urinoxalatspiegels nachzuweisen (29, 30).

Schlussendlich wird durch die Normalisierung der endogenen exzessiven Oxalatproduktion die gesamte Basis für die Pathophysiologie der Erkrankung PH1 entzogen. Somit ist die Senkung des Oxalatspiegels im Urin in dieser Indikation als patientenrelevant zu erachten.

### *Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma*

#### *Operationalisierung*

Bei der PH1 kommt es wie beschrieben zu einer fortschreitenden Niereninsuffizienz, welche dazu führt, dass das Oxalat weniger effizient aus dem Körper ausgeschieden werden kann. Der Oxalatspiegel im Blut steigt mit Fortschreiten der Erkrankung infolge an. Aus diesem Grund wurde in den Studien ILLUMINATE-A und -B der Oxalatspiegel im Blut zur Bestimmung der Wirksamkeit der Therapie mit Lumasiran untersucht. Die Erhebung des Oxalatspiegels im Plasma erfolgte mithilfe einer Blutentnahme zum Zeitpunkt Baseline und monatlich bis Monat 12, dreimonatlich bis Monat 30 und fortan halbjährig bis Studienende stets vor der Dosisverabreichung.

### *Validität*

Die Bestimmung des Oxalatspiegels im Plasma erfolgte mittels des validierten Verfahrens LC/MS. Da dies eine objektive und standardisierte Methode darstellt, ist diese als valide zu betrachten. Für die Höhe des Oxalatspiegels im Plasma von gesunden Individuen liegen Normwerte vor (19).

### *Patientenrelevanz*

Die PH1 bedingt in erster Konsequenz Symptome, welche mit dem Urogenitaltrakt assoziiert sind und geht im weiteren Verlauf der Erkrankung mit einer fortschreitenden Niereninsuffizienz einher (31). Da das Oxalat nahezu vollständig über die Nieren ausgeschieden werden muss, bewirkt ein Abfall der Nierenfunktion simultan die unvollständige Eliminierung des toxischen Oxalats. Sinkt die eGFR der Nieren unter eine Schwelle von 30-45 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup>, kommt es daher zu einem Anstieg des Oxalatspiegels im Blutplasma (32). Dies hat dramatische systemische Folgen, denn die toxischen Entzündungsprozesse und schädigenden Ablagerungen betreffen ab diesem Zeitpunkt auch die Blutgefäße, die Knochen, das Nervensystem und sämtliche Organe. Diese systemische Oxalose geht mit einer enorm hohen Krankheitslast und einem stark erhöhten Sterberisiko einher (18, 32, 33). Ein Absenken des Oxalatspiegels im Plasma hat deshalb einen sehr großen Stellenwert und ist als patientenrelevant zu erachten.

### *Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen*

#### *Operationalisierung*

Das Auftreten von Nierensteinen als das häufigste Symptom der PH1 wurde in den Studien ILLUMINATE-A und -B kontinuierlich über die gesamte Studiendauer dokumentiert. Als Basis für die Dokumentation eines Nierenstein-Ereignisses musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt gewesen sein:

- Aufsuchen eines Arztes (z. B. ambulant, Notaufnahme, medizinischer Eingriff etc.) aufgrund eines Nierensteins
- Medikation für eine renale Kolik
- Steinpassage
- Makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins

Alle relevanten klinischen Informationen zu den aufgetretenen Ereignissen inklusive der Laborwerte, Krankenakten, Entlassungspapiere und weitere Testresultate wurden bereitgestellt.

Da das Auftreten von Nierensteinen dazu dient, die Wirksamkeit von Lumasiran in der Indikation PH1 zu bewerten, wurde es nicht zusätzlich auch unter den UE in der Nutzendimension Sicherheit geführt.

### *Validität*

Das Auftreten von Nierensteinen wurde mittels der oben beschriebenen objektiven Parameter erhoben und ist daher *per se* als valide zu bezeichnen.

### *Patientenrelevanz*

Das Auftreten von Nierensteinen ist ein Leitsymptom der PH1 (18), welches durch die Ablagerung von Kalzium-Oxalat-Kristallen ausgelöst wird. Gerade bei Kindern, die in gesundem Zustand keine Nierensteine aufweisen, ist die Urolithiasis ein sehr markantes Merkmal der PH1 (25). Nierensteine äußern sich in den Betroffenen durch teils schwere, krampfartige Schmerzen/Koliken in der Flanke, die in den Rücken und das Abdomen ausstrahlen können (34). Sie können außerdem zu schmerzhaftem Wasserlassen, Harnstau oder Blut im Urin führen. Gerade bei Kleinkindern, die an der PH1 erkranken, äußern sich Nierensteine vor allem in diffusen Bauchschmerzen und Blut im Urin (19, 25). Bei den Betroffenen kann es aufgrund der Nierensteine außerdem zu Harnwegsinfekten, Fieber, Übelkeit und Erbrechen kommen und auch schwerwiegende Nierenbeckenentzündungen mit Urämie können auftreten (19, 25). Nierensteine, welche zu einer beidseitigen Blockade der Harnleiter/Nieren führen, können ein akutes Nierenversagen auslösen und somit zu einer rapiden Progression der PH1 beitragen. Das Auftreten von Nierensteinen bedingt häufige Hospitalisierungen der Patienten. Endoskopische Eingriffe werden dann nötig, wenn eine Blockade, eine Infektion oder eine massive Steinbeladung vorliegen (35, 36). Die operativen Maßnahmen bergen wiederum Risiken, denn sie können mit Blutungen, Narbenbildung, Infektionen und mit der Schädigung des Nierengewebes sowie weiterer innerer Organe einhergehen (37, 38). Das lebenslange Auftreten von Nierensteinen wird von den PH1-Patienten aufgrund der starken Schmerzen, der ggf. notwendigen operativen Eingriffe und aufgrund der Risiken der Nierenschädigung konsistent als sehr schwerwiegendes Symptom wahrgenommen (39). Die in der Operationalisierung festgehaltenen Bedingungen für die Dokumentation eines Steinereignisses schlossen lediglich Ereignisse mit belastender Symptomatik ein (s. o.). Schlussendlich ist die Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen, so wie in den Studien ILLUMINATE-A und -B erhoben, als patientenrelevant zu erachten.

## ***Veränderung der Nephrokalzinose***

### *Operationalisierung*

Die Nephrokalzinose entspricht einer Verkalkung der Nieren aufgrund der Ablagerung von Calcium-Oxalat-Kristallen. Die Schwere der Nephrokalzinose wurde in den Studien ILLUMINATE-A und -B mithilfe von Ultraschalluntersuchungen binnen 60 Tagen vor der ersten Dosis sowie zum Zeitpunkt Monat 6, 12 und im Folgenden einmal jährlich erfasst. Dabei erfolgte eine Einteilung der Schwere der Nephrokalzinose von null (kein Anzeichen) bis drei (sehr schwerwiegende Nephrokalzinose). Die Veränderung der Nephrokalzinose wurde einer der folgenden Kategorien zugeteilt:

- Verbesserung: Verringerung des Schweregrades in einer oder in beiden Nieren
- Keine Veränderung des Schweregrades in beiden Nieren
- Verschlechterung: Anstieg des Schweregrades in einer oder in beiden Nieren
- Unbestimmtes Ansprechen: Anstieg des Schweregrades in der einen und Verringerung in der anderen Niere

### *Validität*

Die Ultraschalluntersuchung stellt ein in der Klinik routinemäßig angewandtes bildgebendes Verfahren dar, dessen Befunde als valide zu betrachten sind (40). Darüber hinaus wurden die Untersuchungen zum Screening und zu Monat 6 verblindet bewertet und zentral geprüft.

### *Patientenrelevanz*

Die Nephrokalzinose ist ein weiteres schwerwiegendes charakteristisches Symptom der PH1. Sie entsteht durch die Ablagerung von Calcium-Oxalat-Kristallen im renalen Parenchym. PH1-Patienten, die eine Nephrokalzinose aufweisen, stellen eine Hochrisikogruppe für die Urolithiasis und für den progressiven Verlust der Nierenfunktion dar (19, 41). So steigt das Risiko eines terminalen Nierenversagens mit dem Fortschreiten der Nephrokalzinose (26). Weiterhin verkompliziert die Nephrokalzinose die Intervention bei auftretenden Nieren-/Harnsteinen. Denn zum einen behindert sie die adäquate Interpretation von Harnstein-Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren und zum anderen verhindert sie nicht invasive Methoden zur Entfernung von Steinen z. B. durch die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (Zertrümmerung durch Stoßwellen), welche bei einer vorliegenden Nephrokalzinose Risiken einer Nierenschädigung birgt (18). Der Schweregrad der Nephrokalzinose stellt in der Klinik einen entscheidenden Faktor bei der Prognose der PH1 sowie bei der Therapieentscheidungsfindung dar. Aufgrund des hohen Stellenwertes der Nephrokalzinose in Hinblick auf die Entwicklung der Symptomatik der PH1 ist die Veränderung in der Nephrokalzinose als patientenrelevant zu erachten.

## **Veränderung der Nierenfunktion**

### *Operationalisierung*

Die Veränderung der Nierenfunktion wurde in den Studien ILLUMINATE-A und -B anhand der Untersuchung der eGFR erfasst. Die eGFR ermöglicht es mithilfe des Serumkreatinins, des Alters, des Geschlechts und der Ethnie des Patienten die GFR der Nieren abzuschätzen (42). Die GFR wiederum ist ein direktes Maß zur Bestimmung der Nierenfunktion und entspricht der Menge an Primärharn, die pro Zeiteinheit durch die Glomeruli der Nieren filtriert wird. Zur Erfassung der eGFR wurde den Patienten zum Screening, Baseline, Monat 1, 3, 6, 9, 12 in der ILLUMINATE-A bzw. 15 in der Studie ILLUMINATE-B und halbjährig bis Studienende Blut entnommen und der Kreatininwert bestimmt. Die eGFR wurde für Patienten  $\geq 18$  Jahre bei Screening mithilfe der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Formel und für Patienten  $< 18$  Jahre bei Screening mithilfe der Schwartz Bedside Formel ermittelt (42, 43).

### *Validität*

Die Bestimmung der eGFR anhand der genannten Formeln ist eine validierte, objektive und in der Klinik regelhaft angewandte Methode zur Untersuchung der Nierenfunktion und ist somit *per se* als valide zu erachten.

### *Patientenrelevanz*

Die PH1 wirkt sich besonders gravierend auf die Nierenfunktion der Betroffenen aus. Durch die Ablagerung der Calcium-Oxalat-Kristalle kommt es aufgrund von chronischen Entzündungsprozessen zur sukzessiven Schädigung der renalen Tubuli (23, 24). Die PH1-Patienten erleiden durch diese fibrotischen Veränderungen und durch die dauerhaft wiederkehrende Urolithiasis einen fortschreitenden Verlust ihrer Nierenfunktion bis hin zur vollständigen Niereninsuffizienz (21, 28, 44). Registerdaten zeigen, dass die Höhe des Urinoxalatspiegels maßgeblich den Eintritt eines terminalen Nierenversagens bestimmt (27). Die Niereninsuffizienz geht zu Beginn ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) mit Blutdruckschwankungen, Urämie, Ödemen und einer allgemein verringerten Leistungsfähigkeit einher (45, 46). Im späteren Verlauf können eine renale Anämie und Störungen in der Mineralstoff- bzw. Knochenhomöostase auftreten. Das vollständige Nierenversagen führt in den Betroffenen zur Dekompensation sowie zu einem urämischen Koma und ist somit akut lebensbedrohlich (45, 46). Die Patienten sind dann auf die therapeutisch hoch belastenden Maßnahmen der Dialyse und der kombinierten Leber-Nieren-Transplantation angewiesen. Darüber hinaus tritt bei einer  $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  die systemische Oxalose als lebensbedrohliche Komplikation der PH1 auf. Denn bei einer inadäquaten Ausscheidung des Oxalats durch die Nieren sammelt sich Oxalat im Blutplasma an und die toxische Belastung weitet sich auf den gesamten Körper aus (18, 32, 33, 47). Bei einer systemischen Oxalose werden Organe, Knochen, das Nervensystem und weitere Gewebe massiv geschädigt. Auch eine Dialyse ist nicht in der Lage, die folgenschweren Schädigungen einer systemischen Oxalose abzuwenden. So versterben Dialyse-Patienten im Verlauf der Erkrankung an deren Folgen, wenn sie nicht rechtzeitig der risikoreichen und hochinvasiven Leber-Nieren-Transplantation unterzogen werden können (28).



Die Aufrechterhaltung der Nierenfunktion möglichst bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung, stellt folglich einen Schlüsselfaktor bei der Behandlung der PH1 dar und ist als patientenrelevant zu erachten.

### ***Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS***

#### *Operationalisierung*

Um die Auswirkungen der Lumasiran-Behandlung auf die allgemeine Symptomatik der PH1-Patienten zu untersuchen, wurde in der Studie ILLUMINATE-A die visuelle Analogskala (VAS) des krankheitsübergreifenden Fragebogens EQ-5D verwendet (13). Bei Patienten in einem Alter von  $\geq 18$  Jahren wurde hierzu die VAS des EQ-5D-5L und bei Patienten in einem Alter von  $< 18$  Jahren die VAS des EQ-5D-Y verwendet. Mit Hilfe der VAS konnten die Patienten selbst ihren allgemeinen Gesundheitszustand in einer vertikalen 20 cm langen Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) einschätzen (14). Die patientenberichtete Erhebung erfolgte binnen 60 Tagen vor der ersten Dosis, sowie zu Monat 6 und weiterhin in halbjährigen Abständen bis Studienende.

#### *Validität*

Die EQ-5D VAS stellt ein weit verbreitetes, generisches Messinstrument zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes aus Sicht des Patienten dar. Die EQ-5D VAS gilt als hinreichend validiert für die deutsche Bevölkerung (48, 49). Weiterhin wurde sie bereits für onkologische Indikationen sowie für solche, die das Muskel-Skelett-System, das Nervensystem, das Herz-Kreislauf-System und den Stoffwechsel betreffen, vom G-BA und dem IQWiG als valide erachtet (50-52).

#### *Patientenrelevanz*

Die PH1 bringt eine schwerwiegende und somit enorm belastende Symptomatik für die Betroffenen mit sich, welche den allgemeinen Gesundheitszustand nachhaltig beeinträchtigt. Die Reduktion der Symptomatik und die damit einhergehende Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes sind wiederum gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu erachten (17).

### ***Veränderung des Wachstums***

#### *Operationalisierung*

Bei infantilen und pädiatrischen PH1-Patienten kann die Erkrankung zu schwerwiegenden Gedeihstörungen mit Veränderungen des Knochen- und Gelenkwachstums sowie Deformitäten der Extremitäten führen (53). Daher wurde in der Studie ILLUMINATE-B die Veränderung des Wachstums der infantilen/pädiatrischen Patienten erhoben. Hierfür wurde die Körpergröße in cm bei Patienten, die mindestens 24 Monate alt waren und/oder eigenständig stehen konnten, als Stehhöhe erfasst. Bei jüngeren Patienten oder solchen, die nicht eigenständig stehen konnten, wurde die Liegelänge gemessen (15). Zusätzlich wurde das Gewicht der Studienteilnehmer dokumentiert. Alle Messungen wurden stets als Triplikate zum Screening, zur Baseline, und fortan monatlich, ab Monat 36 im Abstand von drei Monaten bis Studienende erhoben.

### *Validität*

Die Analyse des Wachstums erfolgte auf Basis von geschlechts- und altersadjustierten Werten mittels standardisierter Wachstums-z-Scores für Gewicht und Körpergröße. Dieser errechnet sich für Kinder gemäß der Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des National Center for Health Statistics (NCHS) (54), wobei die ermittelten z-Scores auf einer Stichprobe gesunder Kinder aus den USA basieren. Die Messung des Wachstums sowie die standardisierte Auswertung sind entsprechend als valide zu bezeichnen.

### *Patientenrelevanz*

Anthropometrische Parameter wie die Körpergröße wurden bereits in anderen pädiatrischen Indikationen mit krankheitsbedingten Wachstumsstörungen durch den G-BA als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingestuft (55-57). Aus Sicht von Alnylam ist die Veränderung des Wachstums insbesondere bei Kindern mit PH1 direkt patientenrelevant.

### ***Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II***

#### *Operationalisierung*

Aufgrund der krankheitsbedingten Symptomatik und der therapeutischen Belastung kann es bei Kindern und Jugendlichen mit PH1 zu Entwicklungsstörungen kommen, die nicht allein das körperliche Wachstum, sondern auch das adaptive Verhalten, also die individuelle Fähigkeit der Kinder, den Anforderungen des täglichen Lebens gerecht zu werden, betreffen. Aus diesem Grund wurde in der Studie ILLUMINATE-B das adaptive Verhalten der PH1-erkrankten Kinder anhand der VABS-II gemessen (15). Die VABS-II ist ein standardisiertes Messinstrument zur Bewertung des adaptiven Verhaltens von Personen in einem Alter von null bis 90 Jahren. Die Beurteilung des adaptiven Verhaltens erfolgt bei Erhebung mittels der VABS-II durch die Betreuungsperson, so auch in der Studie ILLUMINATE-B. Die Erhebung erfolgte binnen 60 Tagen vor der ersten Dosis sowie zu Monat 6 und fortan halbjährig bis Studienende.

Die VABS-II umfasst fünf Domänen, welche die Bereiche Kommunikation, Alltagskompetenzen, Sozialisierung, motorische Fähigkeiten und Problemverhalten abdecken (58). Die Anwendung der Domäne zum Problemverhalten stellt eine Zusatzoption dar, von der in der Studie ILLUMATE-B kein Gebrauch gemacht wurde.

In der Studie ILLUMINATE-B wurde das adaptive Verhalten der PH1-Patienten anhand der folgenden fünf Domänen bzw. 11 Subdomänen erhoben:

- Domäne Kommunikation: Zuhören und Verstehen, Sprechen, Lesen und Schreiben
- Domäne Alltag: Für sich selbst sorgen, Haushaltsversorgung, Leben in der Gemeinschaft
- Domäne soziale Fähigkeiten und Beziehungen: Umgang mit anderen, Spiel und Freizeitausnutzung, Anpassungsfähigkeit
- Domäne körperliche Aktivität: grobmotorische Tätigkeiten, feinmotorische Tätigkeiten

Die Domänen Kommunikation, Alltagsfähigkeiten und Sozialisierung können überdies zu einer übergreifenden Domäne, der Adaptive Behaviour Composite-Domäne, zusammengefasst werden. Innerhalb jeder Subdomäne sind die Items spezifischen Altersbereichen zugeordnet. Für einen Patienten müssen folglich nur die Items des passenden Altersbereichs ausgefüllt werden. Für jedes Item bestehen drei verschiedene Antwortmöglichkeiten, anhand derer beurteilt wird, wie häufig die Person das jeweilige Verhalten zeigt: Nie, manchmal oder teilweise sowie normalerweise, wobei diese den Werten null, eins und zwei zugeordnet werden. Darüber hinaus kann die Antwort „nicht bekannt“ (NB) gewählt werden.

Auf Basis der zugehörigen Werte, welche im Folgenden zu Skalen- und Standardwerten überführt werden, kann das adaptive Verhalten der Patienten mittels einer Punkteskala in die verschiedenen Ausprägungen gering, mittelmäßig gering, adäquat, mittelmäßig hoch und hoch eingeordnet werden.

#### *Validität*

Die VABS-II stellt ein verlässliches Messinstrument dar, welches regelhaft in verschiedenen Indikationen (u. a. Epilepsie, Autismus, Mukopolysaccharidose, metachromatische Leukodystrophie) Anwendung findet (58-60). Die VABS-II wurde bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen als Messinstrument von guter Reliabilität, interner Konsistenz sowie Inhalts-, Kriteriums- und Konstruktvalidität eingeschätzt (61). Aus Sicht von Alynlam handelt es sich bei der VABS-II daher um ein valides Messinstrument zur Erhebung des adaptiven Verhaltens.

#### *Patientenrelevanz*

Entwicklungsstörungen wie die des adaptiven Verhaltens sind ein wesentlicher Aspekt der PH1-bedingten Morbidität (18, 39). Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant und die Veränderung des adaptiven Verhaltens wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungen durch den G-BA als patientenrelevant eingestuft (17, 61).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Folgende Endpunkte werden zur Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der PH1-Patienten herangezogen:

- Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL<sup>TM</sup>-36 v.1.0
- Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL v.3.0

### ***Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL<sup>TM</sup>-36 v.1.0***

#### *Operationalisierung*

Die Symptomatik und therapeutische Belastung der PH1 geht mit einer zum Teil schwerwiegenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von PH1-Patienten jeden Alters einher. Folglich wurde in der Studie ILLUMINATE-A die krankheitsspezifische Lebensqualität der PH1-Patienten erhoben. Bei Patienten in einem Alter von  $\geq 18$  Jahren erfolgte dies anhand des KDQOL<sup>TM</sup>-36 v.1.0, einem Messinstrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Nierenerkrankungen. Die Erhebung erfolgte binnen 60 Tagen vor Screening sowie zu Monat 6 und fortan halbjährig bis Studienende (13).

Der KDQOL<sup>TM</sup>-36 v.1.0 besteht aus den zwei Subskalen des generischen Fragebogens Short Form-12 (SF-12) sowie drei krankheitsspezifischen Subskalen zur Erfassung der Nierenerkrankung (62, 63):

- Physische Subskala des SF-12
- Mentale Subskala des SF-12
- Krankheitslast der Nierenerkrankung
- Symptome und Probleme der Nierenerkrankung
- Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben

Die physische Subskala (PCS) des SF-12 adressiert die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die physische Funktionsfähigkeit, die physisch-bedingte Rollenfunktion, körperliche Schmerzen sowie die Vitalität der Patienten. Die mentale Subskala des SF-12 (MCS) besteht aus den Items zur mentalen Gesundheit, emotional-bedingten Rollenfunktion und sozialen Funktionsfähigkeit (64). Die nierenspezifischen Subskalen enthalten Fragen zur Krankheitslast der Nierenerkrankung einschließlich der Frustration der Patienten, zur körperlichen Symptomatik einschließlich Schmerzen und zur Auswirkung auf das tägliche Leben einschließlich der Fähigkeit zu Arbeiten.

Für jedes SF-12-Item wird eine Antwortmöglichkeit gemäß klinischer Evidenz ein numerisches Gewicht zugeordnet. Der MCS-Score entspricht dabei der Summe aus den MCS-Gewichtungen für jede Antwortmöglichkeit und einem festgelegten Wert, welcher sicherstellt, dass die Scores auf einen Mittelwert von 50 und SD von 10 in der Allgemeinbevölkerung genormt sind. Der PCS-Score wird auf ähnliche Weise ermittelt, nur dass die PCS-spezifischen Gewichtungen und entsprechende fixe Werte herangezogen werden.

Für alle übrigen Domänen können die Patienten in Auswahllisten die jeweilige Ausprägung wählen bzw. Ja/Nein-Fragen beantworten. Für die Auswertung werden die Antworten aller Items in Scores überführt, die einen Wert von 0 bis 100 annehmen können. Höhere Werte implizieren dabei eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (65). Der Domänenscore wird infolge aus den gemittelten, transformierten Scores aller Items in der jeweiligen Domäne errechnet.

#### *Validität*

Der KDQOL™-36 ist eine 36 Items umfassende Kurzform des validierten Fragebogens KDQOL-SF. Der KDQOL™-36 wurde bereits zuvor durch den G-BA zur Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz herangezogen (66, 67). Die Reliabilität und Validität des KDQOL™-36 wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht (63, 68, 69), somit stellt der KDQOL™-36 v.1.0 ein verlässliches und valides Messinstrument zur Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität dar.

#### *Patientenrelevanz*

Aufgrund des Mangels an kausalen Therapien, der hohen therapeutischen Belastung durch konservative Therapien und des schwerwiegenden, deterministischen Krankheitsverlaufs ist die PH1 mit einer starken körperlichen und emotionalen Belastung für die Patienten verbunden, welche sich langfristig dramatisch auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt (18, 36, 39).

Eine behandlungsbedingte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (17).

### ***Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL***

#### *Operationalisierung*

In der Studie ILLUMINATE-A wurde darüber hinaus die krankheitsspezifische Lebensqualität von pädiatrischen und infantilen Patienten in einem Alter von < 18 Jahren anhand des PedsQL untersucht. Die Erhebung erfolgte binnen 60 Tagen vor Screening sowie zu Monat 6 und fortan halbjährig bis Studienende.

Der PedsQL existiert in verschiedenen Versionen für unterschiedliche Altersklassen, basierend auf der Kombination verschiedener Subskalen. In der Studie ILLUMINATE-A wurden die PedsQL Generic Core Scale v4.0 und das PedsQL End Stage Renal Disease Module v3.0 (13) verwendet.

Die PedsQL Generic Core Scale v4.0 ist ein generisches Messinstrument zur Beurteilung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit akuten und chronischen Erkrankungen anhand von insgesamt 23 Items. Die PedsQL Generic Core Scale v4.0 erfasst die Probleme der Patienten im körperlichen, emotionalen, sozialen und schulischen Bereich (70). Die Teilnehmer werden dabei um Einschätzung der Ausprägung der Problematik auf Basis von fünf Kategorien (nie, fast nie, manchmal, häufig, fast immer) gebeten. Zur Auswertung erfolgt die Transformation der Antworten in aufsteigende Werte von 0 bis 4, wobei der Kategorie „nie“ der niedrigste und der Kategorie „fast immer“ der höchste Wert zugeordnet wird. Auf Basis dieser Werte wird die Kategorie mithilfe der Likert-Skala in einen Score von 0 bis 100 für jede Domäne überführt. Der Gesamtscore psychosoziale Gesundheit bezieht sich lediglich auf die Domänen des emotionalen, sozialen und schulischen Bereichs. Der Gesamtscore ergibt sich aus den Items aller Domänen. Höhere Werte implizieren dabei eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität. In der Studie ILLUMINATE-A wurde der PedsQL Generic Core Scale v4.0 sowohl als Fragebogen zur Selbsteinschätzung für Jugendliche (13-18 Jahre) als auch als Elternfragebogen für Jugendliche (13-18 Jahre) eingesetzt.

Das PedsQL End Stage Renal Disease Module v3.0 ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischer Nierenerkrankung. Es adressiert anhand von insgesamt 34 Items folgende mit der Nierenkrankheit assoziierte Problemkomplexe: Probleme mit allgemeiner Erschöpfung, Probleme in Bezug auf die Nierenkrankheit, Probleme mit der Behandlung, Probleme beim Zusammensein mit Familie und Gleichaltrigen, Probleme mit Sorgen, Probleme mit Unzufriedenheit mit dem Aussehen und Probleme mit der Kommunikation (71). Die Antwortmöglichkeiten und das Auswertungsverfahren stimmen mit dem des PedsQL Generic Core Scale v4.0 überein. In der Studie ILLUMINATE-A wurde der PedsQL End Stage Renal Disease Module v3.0 als Fragebogen zur Selbsteinschätzung für Jugendliche (13-18 Jahre) sowie auch als Elternfragebogen für Jugendliche (13-18 Jahre) eingesetzt.

### *Validität*

Beide Fragebögen/Subskalen sind als Patienten- sowie als Elternversion verfügbar und etablierte Messinstrumente (71-76). Die psychometrischen Eigenschaften des PedsQL Generic Core Scale v4.0 wurden bereits in zahlreichen Studien untersucht (70, 77-79). Darüber hinaus wurde die PedsQL Generic Core Scale v4.0 bereits zur Nutzenbewertung von Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Indikationen vom G-BA herangezogen (80, 81). Insgesamt ist sowohl die PedsQL Generic Core Scale v4.0 als auch die PedsQL End Stage Renal Disease Module v3.0 als Messinstrument mit einer hohen Validität, Reliabilität und Responsiveness zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erachten.

### *Patientenrelevanz*

Die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit (teilweise) erhaltener Nierenfunktion ist in der Indikation PH1 aufgrund der hohen krankheits- sowie therapiebedingten Belastung gerade auch in diesen Altersgruppen von großer Bedeutung (82, 83). Eine behandlungsbedingte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (17).

### **Nebenwirkungen**

Die Unbedenklichkeit und Verträglichkeit von Lumasiran wurde anhand der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen im Rahmen der Studien ILLUMINATE-A und -B untersucht.

### ***Auftreten von unerwünschten Ereignissen***

#### *Operationalisierung und Validität*

Um Aufschluss über die Nebenwirkungen bzw. die Verträglichkeit des Arzneimittels Lumasiran zu bekommen, wurden über die gesamte Behandlungsdauer bei den PH1-Patienten auftretende UE dokumentiert. Sowohl in der Studie ILLUMINATE-A als auch in der ILLUMINATE-B wurden die UE für sämtliche Studienteilnehmer nach MedDRA Version 21.1 erhoben und auf SOC- und PT-Ebene kodiert. Der Zeitraum der Erfassung von nicht schwerwiegenden Ereignissen erstreckte sich von dem Zeitpunkt der ersten Dosierung bis Studienende. SUE wurden bereits ab Einreichung der Einverständniserklärung bis zu Studienende erhoben. Es wurden alle UE unabhängig davon, ob sie durch die Arzneimittelgabe verursacht wurden, dokumentiert. Die Erfassung und Einordnung der Nebenwirkungen erfolgte gemäß international anerkanntem Standard und ist folglich als valide zu betrachten.

### *Patientenrelevanz*

Unerwünschte Auswirkungen von Arzneimitteln auf den menschlichen Körper sind praktisch unabdingbar und können in ihrer Schwere, Häufigkeit und Reversibilität variieren. Schwerwiegende und irreversible unerwünschte Auswirkungen von Arzneimitteln sind ausschlaggebend für den Zulassungsprozess eines Arzneimittels. Der Gesundheitszustand eines Patienten kann unmittelbar durch das Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelauswirkung beeinflusst werden, somit ist die Vermeidung von UE bei der Behandlung eines PH1-Patienten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV unmittelbar als patientenrelevant zu erachten (17).

### **Auswertung der Endpunkte**

#### **Analyse-Population**

Die im Dossier dargestellten Wirksamkeitsendpunkte der Studie ILLUMINATE-A wurden auf Basis des Full Analysis Sets (FAS) mit allen Studienteilnehmern analysiert. Dabei umfasst das FAS alle randomisierten Studienteilnehmer der jeweiligen Studie, die eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben. Somit entspricht die Anzahl der Patienten in des FAS der Anzahl von Teilnehmern, die in die jeweilige Studie eingeschlossen wurden (N=39).

In der ILLUMINATE-B wurden die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte auf Basis der Efficacy-Population dargestellt, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinuntersuchungen zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen (N=18).

Die Analyse der Nebenwirkungen erfolgte anhand der Safety-Population (ILLUMINATE-A: N=39 und ILLUMINATE-B: N=18). Dabei umfasst die Safety-Population alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Das FAS und die Safety-Population je Behandlungsarm in der Studie ILLUMINATE-A umfassten die gleiche Anzahl von Studienteilnehmern. Gleiches gilt für die Efficacy- und die Safety-Population in der Studie ILLUMINATE-B. Damit wurde in beiden Studien bei der Analyse das Intention to treat (ITT)-Prinzip gewahrt.

#### **Auswertung zusammengesetzter Endpunkte**

Sowohl in der Studie ILLUMINATE-A als auch in der ILLUMINATE-B wurden u. a. zusammengesetzte Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit von Lumasiran in der Indikation PH1 herangezogen. Bei der Auswertung dieser zusammengesetzten Endpunkte wurden die Ergebnisse zusätzlich stets für alle Einzelkomponenten/-domänen dargestellt.

#### **Auswertung kontinuierlicher Endpunkte**

Zur Ergebnisdarstellung von kontinuierlichen Endpunkten wurden die Anzahl bzw. der Anteil der Patienten mit Ereignis (n/N (%)), die Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) zu Studienbeginn und die Veränderung zwischen Studienbeginn und den Analysezeitpunkten für jede Behandlungsgruppe als Veränderung des Last Squares (LS)-MW mit Standardfehler (SEM) und 95 %-Konfidenzintervall (KI) tabellarisch aufgeführt. Der Behandlungseffekt wurde auf Basis der Differenz der LS-MW-Veränderung zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit SEM, 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Zusätzlich wurde als Effektschätzer die standardisierte Mittelwertsdifferenz (Hedges' g) mit 95 %-KI herangezogen. Bei den Ergebnissen, welche für den Zeitraum Monat 3-6 modelliert worden sind, handelt es sich um abhängige Daten, sodass die Berechnung des Hedges' g methodisch nicht angemessen war und nicht durchgeführt wurde.

Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines Mixed-Effects Model Repeated Measures (MMRM) berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Behandlung des Kontrollarms) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.

Abweichende bzw. spezifischere Analysen werden im Folgenden beschrieben.



### ***Veränderung des Oxalatspiegels im Urin***

#### ***ILLUMINATE-A***

Die Auswertung des Oxalatspiegels im Urin entspricht der primären Analyse. Dabei wurde der Oxalatspiegel im Urin in den gesammelten 24 h-Urinproben bestimmt und folgendermaßen berechnet:

$$\text{Urinoxalatkonzentration } (\mu\text{mol/l})/1000 (\mu\text{mol/mmol}) \times 24 \text{ h Urinvolumen (ml)}/1000 (\text{ml/l}) \times 24 \text{ h/tatsächliche Dauer der Urinsammlung (h)} \times 1,73/\text{Körperoberfläche}$$

Die Körperoberfläche ergibt sich aus der Quadratwurzel der Körpergröße (cm) multipliziert mit dem Körpergewicht (kg)/3600 bei jeder Studienuntersuchung.

Die Analyse des Oxalatspiegels im Urin wurde mithilfe eines Restricted Maximum Likelihood (REML) basierten MMRM durchgeführt. Dabei entsprach die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Vergleich zur Baseline der Ergebnisvariable, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Behandlung des Kontrollarms) dienten als fixe Effekte, der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, und die Studienteilnehmer als zufällige Effekte.

In der Analyse wurden die Ergebnisse aus den Monaten 3-6 unter der Annahme, dass der Behandlungseffekt sich in diesem Zeitraum auf ein konstantes Level eingestellt haben würde, gepoolt. Auf diese Weise wurde auch der Variabilität der Oxalatspiegelmessung im 24 h-Urin Rechnung getragen und es ergaben sich stabile Effektschätzer. Eine unstrukturierte Kovarianzstrukturmatrix wurde zur Modellierung des Within-Patient Error verwendet. Sollte diese Modellierung keine Angleichung bewirkt haben, wurde mittels Akaike Information Criteria (AIC) eine passende Varianzstruktur (autoregressiv, zusammengesetzte oder Toeplitz-Symmetrie) bestimmt. Zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.

In der ersten Sensitivitätsanalyse wurde die Annahme, dass sich nach drei Monaten ein konstanter Behandlungseffekt eingestellt haben sollte, verworfen. Im verwendeten MMRM wurde der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate angenommen, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Behandlung des Kontrollarms) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich alle Daten post-Baseline (inkl. Monate 1 und 2) einbezogen. Dabei wurden im Modell die Visiten, Behandlungen sowie die Interaktion von Visiten und Behandlungen als fixe Effekte determiniert und die Studienteilnehmer als zufällige Effekte. Zudem wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde wiederum die Satterthwaite-Formel verwendet.

***ILLUMINATE-B***

Die Analyse des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im Urin wurde mithilfe eines REML-basierten MMRM durchgeführt. Der korrespondierende Oxalat-Kreatinin-Quotient im Urin zur Baseline sowie die Studienuntersuchungen gingen als fixe Effekte in die Analyse ein, während die Studienteilnehmer als zufällige Effekte dienten.

***Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma***

Als Studienpopulation diente in der Hauptanalyse das Plasma Oxalate Analysis Set (N=33), das alle Studienteilnehmer umfasst, die einen Oxalatspiegel im Plasma zur Baseline  $\geq 1,5 \times$  Lower Limit of Quantitation (LLOQ) aufwiesen und die eine Studiendosis erhalten haben. In einer Sensitivitätsanalyse wurde darüber hinaus die Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma anhand des FAS bzw. der Efficacy-Population ermittelt (N=39). Mithilfe der Analyse des präspezifizierten Plasma Oxalate Analysis Sets erhält die Dokumentation einer Veränderung des Oxalatspiegels eine technische sowie biologisch/medizinische Rationale.

***ILLUMINATE-A***

Die Analyse des Oxalatspiegels im Plasma erfolgte mithilfe eines MMRM, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Behandlung des Kontrollarms) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.

***ILLUMINATE-B***

Auch die Analyse des Oxalatspiegels im Plasma wurde mithilfe eines REML-basierten MMRM durchgeführt, wobei der korrespondierende Oxalatspiegel im Plasma zur Baseline sowie die Studienuntersuchungen als fixe Effekte in die Analyse eingingen, während die Studienteilnehmer als zufällige Effekte dienten. Zur Modellierung des Within-Patient Error, wurde das autoregressive Model genutzt.

***Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL<sup>TM</sup>-36 v.1.0***

Die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand des KDQOL<sup>TM</sup>-36 v.1.0 erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer des FAS, die  $\geq 18$  Jahre alt waren.

***Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL***

Die Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand des PedsQL erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer des FAS, die  $< 18$  Jahre alt waren.

### **Auswertung dichotomer Endpunkte**

Zur Ergebnisdarstellung von dichotomen Endpunkten wurden die Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ergebnis je Behandlungsgruppe tabellarisch aufgeführt. Der Behandlungseffekt wurde auf Basis der Odds Ratio (OR), des Relatives Ratio (RR) und der absoluten Risikodifferenz (RD) mit jeweils 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Für binäre Analysen wurde die Anzahl und der Anteil an Respondern und Non-Respondern berechnet und ggf. zwischen den Studienarmen mithilfe des Cochran-Mantel-Haenzel-Test analysiert, wobei Studienteilnehmer, für die keine Angaben vorlagen, als Non-Responder in die Analyse eingingen.

Abweichende bzw. spezifischere Analysen werden im Folgenden beschrieben:

#### ***Veränderung des Oxalatspiegels im Urin***

##### *ILLUMINATE-A*

Zur Berechnung des Vergleichs des Anteils der Studienteilnehmer mit einem Oxalatspiegel von  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  wurde nach dem Oxalatspiegel im Urin zur Baseline ( $\leq 1,70$  versus  $> 1,70 \text{ mmol/24 h/1,73 m}^2$ ) stratifiziert. RD und der korrespondierende p-Wert wurden anhand der Newcomb Methode auf Basis des Wilson Scores berechnet.

#### ***Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen***

##### *ILLUMINATE-A*

Für die Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen wurde der p-Wert zur RD anhand eines generalisierten linearen Modells (GLM) mit der Behandlung als Kovariate berechnet.

##### *ILLUMINATE-B*

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie ILLUMINATE-B ist eine Bewertung der Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen problematisch. Um dennoch eine Vergleichbarkeit zwischen einer nicht erfolgten und einer erfolgten Lumasiran-Behandlung zu schaffen, wurden die Inzidenz von Nierensteinen zwölf Monate vor Lumasiran-Behandlung und die Inzidenz von Harnsteinen zwölf Monate nach Lumasiran-Behandlung miteinander verglichen. Dafür wurden die Anzahl der Steinereignisse und ihre Anteile sowie die Steinereignisse auf 100 Patiententage berechnet herangezogen.

#### ***Auftreten von unerwünschten Ereignissen***

##### *ILLUMINATE-A*

Die Gruppe mit Ereignis wurde als Referenzgruppe in der Analyse verwendet. Das Risiko ist als Verhältnis der Ereignisse in dem jeweiligen Studienarm (Lumasiran/Placebo) berechnet. RD und p-Werte wurden anhand eines GLM mit der Behandlung als Kovariate berechnet. Patienten, welche mehr als ein Ereignis einer bestimmten Kategorie aufwiesen, wurden nur einmal in der Kategorie schwersten Grades gezählt.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7, 5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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.*

In der Studie ILLUMINATE-A wurde die primäre Analyse zur Veränderung des Oxalatspiegels im Urin mittels eines MMRMs durchgeführt, welches der Annahme folgte, dass zu Monat 3 ein stabiler Zustand erreicht und bis Monat 6 beibehalten werden würde.

Um die Robustheit der Ergebnisse dieser primären Analyse zu untersuchen, wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse 1 schätzt den Behandlungseffekt für den primären Endpunkt unter der Annahme, dass kein gleichmäßiger Behandlungseffekt von Monat 3 bis Monat 6 vorliegt. Für diese Analyse wurde das MMRM der primären Analyse um die Interaktion der Visite und der Behandlung ergänzt, wenn Daten von Monat 3-6 verwendet wurden.

Vergleichbar der Sensitivitätsanalyse 1 schätzt auch Sensitivitätsanalyse 2 den Behandlungseffekt, ohne der Annahme zu folgen, dass im Zeitraum Monat 3-6 ein gleichmäßiger Behandlungseffekt zu beobachten sei. Jedoch wurden für diese Analyse sämtliche Daten berücksichtigt, die post-Baseline erhoben wurden (d. h. auch die prozentualen Veränderungen zu Monat 1 und 2 im Vergleich zur Baseline). Für die Sensitivitätsanalyse 2 wurden LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW mit 95 %-KI und p-Wert anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zu Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate eingesetzt wurde. Die Visiten, Behandlungen sowie die Interaktion von Visiten und Behandlungen wurden als fixe Effekte determiniert und die Studienteilnehmer als zufällige Effekte.

Zudem wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade im Nenner wurde die Satterthwaite-Formel verwendet. Eine Differenz im negativen Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm.

#### 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.*

Zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen wurden für die patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der randomisierten, vergleichenden Zulassungsstudie ILLUMINATE-A Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die Studie ILLUMINATE-A wurden dabei folgende a priori definierten Subgruppenkategorien betrachtet:

- Alter bei Screening: 6 - < 12 Jahre vs. 12 - < 18 Jahre vs.  $\geq$  18 Jahre
- Geschlecht: männlich vs. weiblich
- Abstammung: kaukasisch vs. nicht-kaukasisch
- eGFR zur Baseline: < 60 vs.  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen: ja vs. nein
- Einnahme von Pyridoxin zur Baseline: ja vs. nein
- Region 1: Nordamerika (inkl. USA und Kanada) vs. andere (außerhalb von Nordamerika)
- Region 2: Europa vs. andere (außerhalb von Europa)

Hiermit wurden auch die vom G-BA geforderten Faktoren einer Effektmodifikation Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie Krankheitsstadium bzw. –stadium (repräsentiert durch die eGFR zur Baseline) berücksichtigt. Die Durchführung der Subgruppenanalysen erfolgte für alle Endpunkte der Studie ILLUMINATE-A auf Basis des FAS.

Zunächst wurde anhand von Interaktionstests ermittelt, ob ein Beleg für eine Effektmodifikation (p-Interaktionswerte  $\leq$  0,05) vorlag. Wurde dies bestätigt, wurden die Ergebnisse für jede Subgruppenkategorie separat präsentiert und entsprechend den Angaben in Tabelle 4-6 bewertet. Die Ergebnisdarstellung für die Subgruppenkategorien erfolgte analog zu derjenigen auf Ebene der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-6: Methodik zur Bewertung der Modifikation des Behandlungseffektes

<b>Effekte in jeweiliger Subgruppe gleichgerichtet [ja/nein]</b>	<b>Unterschied der Effekte zwischen den Behandlungsarmen in Subgruppen signifikant [ja/nein]</b>	<b>Annahme einer Modifikation des Behandlungseffektes von Lumasiran durch den Effektmodifikator [ja/nein]</b>
nein	ja	ja
nein	nein	nein
ja	-	nein

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.



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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	ja	ja	abgeschlossen	sechs Monate <sup>a</sup>	<u>Interventionsarm</u> Lumasiran + patientenindividuelle symptombezogene Behandlung <u>Kontrollarm</u> Placebo + patientenindividuelle symptombezogene Behandlung
<p>Quelle: (6, 13)</p> <p>a: Die Studie setzt sich aus einer sechsmonatigen, Placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten Studienphase (abgeschlossen am 09.12.2019) und einer bis zu 54-monatigen offenen Verlängerungsphase (drei Monate einfach verblindet, danach offen), die aktuell noch laufend ist, zusammen.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 02.11.2020.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	-

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

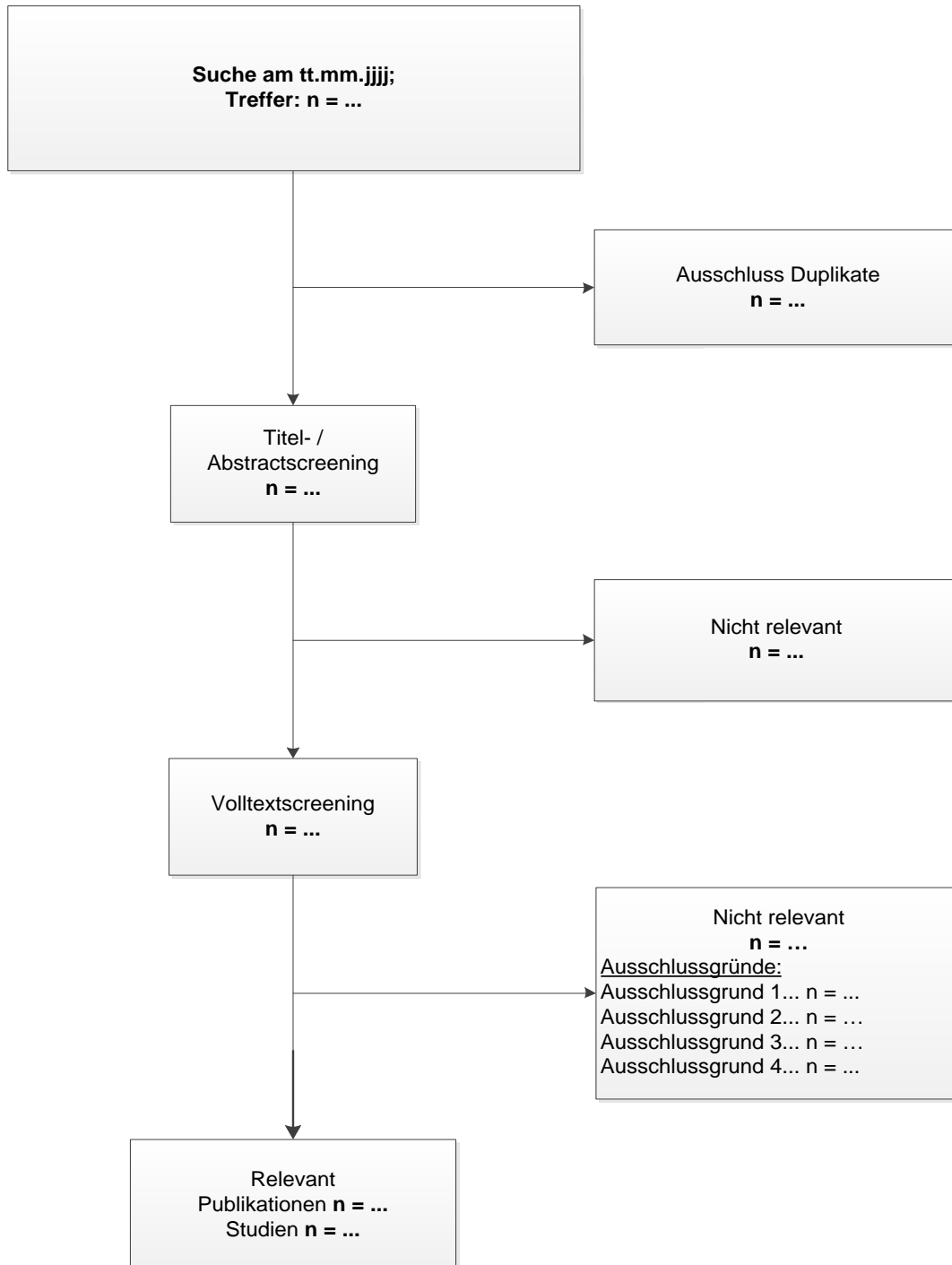


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

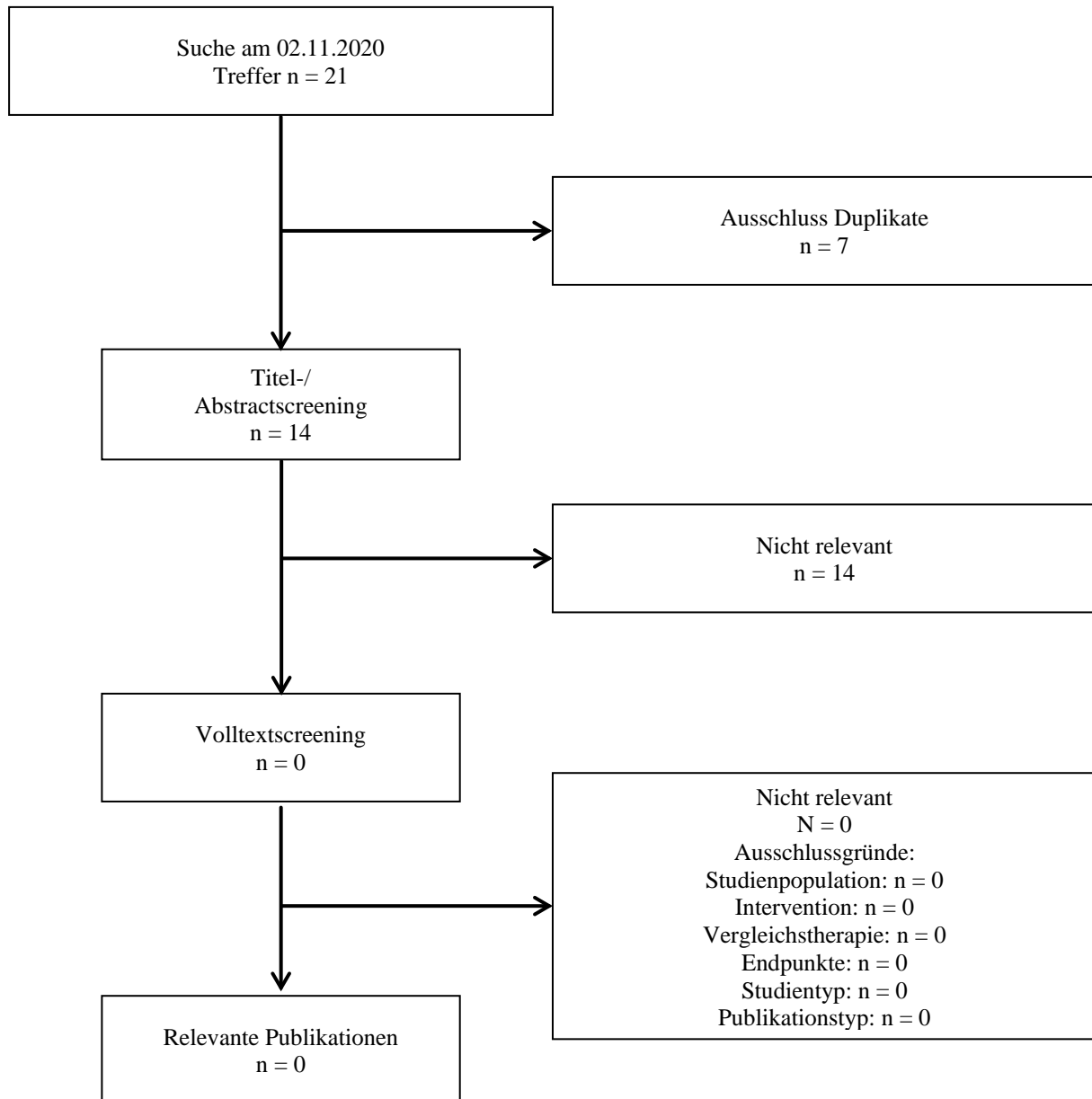


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Lumasiran

Die bibliografische Literaturrecherche am 02.11.2020 ergab 21 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=7) wurden der Titel und Abstract der noch verbleibenden Publikationen gesichtet und nach den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen.

Bei der Recherche wurden keine Publikationen als relevant eingestuft. Die Publikation zur Studie ILLUMINATE-A war zum Suchzeitpunkt noch nicht verfügbar und konnte daher nicht zu Bewertung herangezogen werden.

Es ergibt sich somit keine weitere Studie, die zusätzlich für die Nutzenbewertung von Lumasiran herangezogen werden sollte.

**4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-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.]

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ILLUMINA TE-A (ALN-GO1-003)	<a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> (84) NCT03681184	ja	nein	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

Im Rahmen der Recherche in den benannten Studienregistern konnte neben der Zulassungsstudie ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003) keine weitere RCT für die Nutzenbewertung von Lumasiran relevanten Studien identifiziert werden.

Stand der Informationen: 02.11.2020.

**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 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 02.11.2020.



**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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebo-kontrolliert</b>						
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	ja	ja	nein	ja (6)	ja (84)	nein <sup>e</sup>
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war die Publikation zur ILLUMINATE-A-Studie noch nicht verfügbar. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ILLUMIN- ATE-A (ALN- GO1-003)	RCT, doppelblind, parallel	Kinder (≥ 6 Jahre) und Erwachsene mit PH1 und einer eGFR ≥ 30 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup>	<u>Intervention</u> Lumasiran + symptom- orientierte Behandlung (n = 26) <u>Kontrolle</u> Placebo + symptom- orientierte Behandlung (n = 13)	<u>Screening</u> Zwei Monate <u>Doppelt verblindete Studienphase</u> Sechs Monate <u>Einfach verblindete Verlängerungs- phase</u> Drei Monate <u>OLE-Phase</u> bis zu 51 Monate <u>Safety Follow-up</u> Für Studienabbrecher bis Studienende	<u>Ort</u> 16 verschiedenen Studienzentren aus acht Ländern in Nordamerika, Europa und dem Mittleren Osten <u>Zeitraum</u> 12/2018 – 12/2019 (Studienbeginn bis Ende der doppelt verblindeten Studienphase) Geplantes Studienende: 02/2024	<u>Primärer Endpunkt</u> - Veränderung des Oxalatspiegels im Urin <sup>a</sup> <u>Patientenrelevante sekundäre und weitere Endpunkte</u> - Veränderung des Oxalatspiegels Plasma <sup>a</sup> - Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen - Veränderung in der Nephrokalzinose - Veränderung in der Nierenfunktion - Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS - Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KQOL™-36 v.1.0 - Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL (Generic Core Scale v4.0 und) ESRD v3.0

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>a: Die Oxalatspiegel im Urin und im Plasma wurden mithilfe weiterführender Analysen ausgewertet, welche näher in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 ausgeführt werden. Quelle: (6, 13, 14) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

Studie	Gruppe 1 (Lumasiran-Arm)	Gruppe 2 (Kontrollarm)	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003) <sup>a</sup>	<u>Doppelt verblindete Studienphase (sechs Monate)</u> - Initialdosis Lumasiran (3 mg/kg, einmal monatlich), für drei Dosen - Erhaltungsdosis Lumasiran (3 mg/kg, alle drei Monate), für eine Dosis  <u>Einfach verblindete Verlängerungsphase (drei Monate)</u> - Erhaltungsdosis Lumasiran (3 mg/kg, alle drei Monate), für eine Dosis <sup>b</sup>  <u>OLE-Phase (bis zu 51 Monate)</u> - Erhaltungsdosis Lumasiran (3 mg/kg, alle drei Monate)	<u>Doppelt verblindete Studienphase (sechs Monate)</u> - Initialdosis Placebo (3 mg/kg, einmal monatlich), für drei Dosen) - Erhaltungsdosis Placebo (3 mg/kg, alle drei Monate), für eine Dosis  <u>Einfach verblindete Verlängerungsphase (drei Monate)</u> - Initialdosis Lumasiran (3 mg/kg, einmal monatlich), für drei Dosen  <u>OLE-Phase (bis zu 51 Monate)</u> - Erhaltungsdosis Lumasiran (3 mg/kg, alle drei Monate)	<u>Begleitende Medikamenteneinnahme</u> 92,6 % der Patienten in Gruppe 1 und 100 % der Patienten in Gruppe 2 nahmen während der doppelt verblindeten Studienphase mindestens eine Begleitmedikation ein. Folgende waren am häufigsten: - Pyridoxin - Kristallisationsinhibitoren - Anilide - Vitamin D und Analoga - Andere Urologika - ACE-Hemmer - Kalzium - Propriensäurederivate
Quelle: (13, 14) a: Die Anwendung von Lumasiran oder Placebo erfolgte als subkutane Injektion, wobei die Dosis in Bezug zum Körpergewicht der Studienteilnehmer bemessen wurde. Als Placebo wurde Natriumchlorid (0,9 % w/v) verwendet. Die Gabe der Erhaltungsdosis wurde einen Monat nach der letzten Initialdosis begonnen. b: Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten in Gruppe 1 zu Monat 7 und 8 eine Dosis Placebo. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Patienten- charakteristika	Statistische Maße	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)	Gesamt (N = 39)
<b>Demographische Charakteristika</b>				
Alter bei Screening (Jahre)				
	MW (SD)	17,0 (15,2)	18,7 (11,5)	18,1 (12,7)
	Min; Max	6; 60	6; 47	6; 60
Altersgruppe (Jahre)				
6 – < 12	n (%)	7 (53,8)	9 (34,6)	16 (41,0)
12 – < 18	n (%)	1 (7,7)	5 (19,2)	6 (15,4)
18 – 65	n (%)	5 (38,5)	12 (46,2)	17 (43,6)
Geschlecht				
Männlich	n (%)	8 (61,5)	18 (69,2)	26 (66,7)
Weiblich	n (%)	5 (38,5)	8 (30,8)	13 (33,3)
Körpergewicht (kg)				
	MW (SD)	51,4 (27,4)	61,6 (27,5)	58,2 (27,6)
	Min; Max	17,3; 97,6	20,7; 107,0	17,3; 107,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
	MW (SD)	20,8 (5,7)	22,8 (6,6)	22,2 (6,3)
	Min; Max	12,4; 29,4	13,9; 33,3	12,4; 33,3
Abstammung				
Kaukasisch	n (%)	9 (69,2)	21 (80,8)	30 (76,9)
Asiatisch	n (%)	3 (23,1)	3 (11,5)	6 (15,4)
Andere	n (%)	0	2 (7,7)	2 (5,1)
Gemischter Abstammung	n (%)	1 (7,7)	0	1 (2,6)
Ethnizität				
Hispanisch oder lateinamerikanisch	n (%)	0	1 (3,8)	1 (2,6)
Nicht hispanisch oder nicht lateinamerikanisch	n (%)	13 (100,0)	25 (96,2)	38 (97,4)
Region				
Nordamerika	n (%)	2 (15,4)	11 (42,3)	13 (33,3)
Europa	n (%)	8 (61,5)	10 (38,5)	18 (46,2)
Mittlerer Osten	n (%)	3 (23,1)	5 (19,2)	8 (20,5)

Patienten- charakteristika	Statistische Maße	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)	Gesamt (N = 39)
<b>Krankheitsbezogene Charakteristika</b>				
Alter bei der Diagnose (Jahre)				
	MW (SD)	7,9 (15,8)	9,6 (9,0)	9,0 (11,5)
	Min; Max	-1 <sup>a</sup> ; 59	0; 36	-1 <sup>a</sup> ; 59
Oxalatspiegel im 24 h-Urin korrigiert für BSA (mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup> )				
	MW (SD)	1,8 (0,7)	1,8 (0,6)	1,8 (0,6)
	Min; Max	0,7; 2,8	0,8; 3,1	0,7; 3,1
≤ 1,70	n (%)	7 (53,8)	11 (42,3)	18 (46,2)
> 1,70	n (%)	6 (46,2)	15 (57,7)	21 (53,8)
Oxalat-Kreatinin-Quotient im 24 h-Urin (mmol/mmol)				
	MW (SD)	0,24 (0,1)	0,21 (0,1)	0,22(0,1)
	Min; Max	0,1; 0,4	0,1; 0,5	0,1; 0,5
Oxalatspiegel im Plasma (µmol/l)				
	MW (SD)	15,49 (7,3)	14,77 (7,6)	15,01 (7,4)
	Min; Max	7,8; 28,4	7,0; 43,5	7,0; 43,5
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )				
≥90	n (%)	4 (30,8)	9 (34,6)	13 (33,3)
60 – < 90	n (%)	6 (46,2)	13 (50,0)	19 (48,7)
45– < 60	n (%)	1 (7,7)	2 (7,7)	3 (7,7)
30– < 45	n (%)	2 (15,4)	2 (7,7)	4 (10,3)
Patientenberichtete Krankheitsgeschichte				
Symptomatische Nierensteine	n (%)	10 (76,9)	23 (88,5)	33 (84,6)
Lithotripsie/Steinent- fernung in den letzten 12 Monaten vor Unterzeichnung der Einverständnis- erklärung	n (%)	3 (23,1)	4 (15,4)	7 (17,9)
Einnahme von Pyridoxin zur Baseline	n (%)	9 (69,2)	13 (50,0)	22 (56,4)
Pyelonephritis	n (%)	5 (38,5)	5 (19,2)	10 (25,6)
Harnwegsinfektionen	n (%)	5 (38,5)	11 (42,3)	16 (41,0)
Nephrokalzinose	n (%)	9 (69,2)	12 (46,2)	21 (53,8)

Patienten- charakteristika	Statistische Maße	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)	Gesamt (N = 39)
Anzahl an renalen Steinereignissen in den letzten zwölf Monaten vor Studieneintritt				
0	n (%)	9 (69,2)	15 (57,7)	24 (61,5)
1 – 5	n (%)	4 (30,8)	8 (30,8)	12 (30,8)
6 – 10	n (%)	0	2 (7,7)	2 (5,1)
> 10	n (%)	0	1 (3,8)	1 (2,6)
Symptome vor Diagnose <sup>b</sup>				
Asymptomatisch (Familienscreening)	n (%)	3 (23,1)	2 (7,7)	5 (12,8)
Nierenstein	n (%)	7 (53,8)	21 (80,8)	28 (71,8)
Nephrokalzinose	n (%)	7 (53,8)	10 (38,5)	17 (43,6)
Andere	n (%)	3 (23,1)	4 (15,4)	7 (17,9)
Quelle: (3, 6, 13) a: Bei einem Patienten wurde die Diagnose bereits vor Geburt gestellt. b: Diese Kategorie umfasst sämtliche Symptome, die ein Patient vor Diagnosestellung erfahren hat. Für einen Patienten können dabei mehrere Kategorien zutreffen, weshalb die Prozentangaben 100 % übersteigen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

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

### **Charakteristika der Studie ILLUMINATE-A**

#### **Studiendesign**

Die Studie ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003) ist eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte und multizentrisch durchgeführte Phase-III-Studie mit OLE-Phase zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran bei der Behandlung von Kindern ( $\geq 6$  Jahre) und Erwachsenen mit PH1. Die erste sechsmonatige, doppelt verblindete Studienphase der ILLUMINATE-A-Studie wurde am 13.12.2018 initiiert und war am 06.11.2019 abgeschlossen. An dieser Studienphase nahmen insgesamt 39 PH1-Patienten teil (Lumasiran-Arm: 26 Studienteilnehmer; Kontrollarm: 13 Studienteilnehmer).



Um vergleichende Daten zum Behandlungseffekt von Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms zu generieren wurden die Studienteilnehmer in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Lumasiran:Placebo) in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte anhand eines Interactive Response Systems (IRS) unter Berücksichtigung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin korrigiert für BSA ( $> 1,70$  versus  $\leq 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>) als Stratifizierungsfaktor.

Die sechsmonatige, doppelt verblindete Studienphase ging in eine dreimonatige, einfach verblindete Verlängerungsphase über, gefolgt von einer bis zu 51-monatigen OLE-Phase, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch andauert. Insgesamt 38 Patienten schlossen die doppelt verblindete Studienphase ab. Von diesen gingen 37 Patienten (94,9 %) in die dreimonatige, einfach verblindete Verlängerungsphase über. Dreizehn dieser 37 Patienten gehörten dabei zum Kontrollarm, d. h. sie wechselten von der Behandlung mit Placebo auf die Behandlung mit Lumasiran (siehe nachfolgenden Abschnitt zur Intervention und Vergleichstherapie). Die restlichen 24 Patienten gehörten dem Lumasiran-Arm an und führten folglich die Behandlung mit Lumasiran während der Verlängerungsphase fort (zum Zeitpunkt Monat 12 der Studie).

### **Studienpopulation**

Die Studienpopulation der Studie ILLUMINATE-A umfasste Patienten in einem Alter von mindestens sechs Jahren mit einer dokumentierten PH1-Diagnose (basierend auf einer genetischen Analyse), die einen mittleren Oxalatspiegel von  $\geq 0,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> im 24 h-Urin aufwies. Gemäß Studienprotokoll waren Patienten mit einer eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eingeschlossen. Unter Berücksichtigung der Studienpopulationsgröße, die insgesamt 39 Studienteilnehmer umfasste, zeigten die Studienteilnehmer in beiden Studienarmen zur Baseline grundlegend ausgeglichene demographische und krankheitsbezogene Charakteristika. Das mittlere Alter zur Baseline betrug 18,1 Jahre, wobei 66,7 % der Studienteilnehmer männlich und 33,3 % weiblich waren. Das durchschnittliche Gewicht lag bei 56,5 kg, was unter dem deutschen Durchschnittsgewicht von 69 kg bei Frauen liegt (85). Der Oxalatspiegel im 24 h-Urin lag in beiden Armen bei rund 1,82 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>. 33,3 % der Studienteilnehmer wiesen eine eGFR von  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf und hatten demzufolge keine Einbußen der Nierenfunktion. Unter einem Nierenfunktionsverlust litten 18 % der Studienteilnehmer mit einer eGFR von 45 bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und nochmal 10,3 % mit einer eGFR von 30 bis  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 84,6 % der Studienteilnehmer hatten in der Vergangenheit bereits Steinereignisse und 53,8 % der Studienteilnehmer wiesen zur Baseline eine Nephrokalzinose auf. Pyridoxin wurde von 56,4 % aller Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie eingenommen.

### **Intervention und Vergleichstherapie**

In der doppelt verblindeten Studienphase der Studie ILLUMINATE-A erhielten die Studienteilnehmer im Interventionsarm die Initialdosis Lumasiran (3 mg/kg Körpergewicht einmal monatlich) für drei Dosen (an Tag 1 sowie zu Monat 1 und 2), gefolgt von einer Erhaltungsdosis Lumasiran (3 mg/kg Körpergewicht) zu Monat 3. Den Studienteilnehmern im Kontrollarm wurde analog zum Dosierungsschema im Interventionsarm ein Placebo (0,9 % Natriumchloridlösung) verabreicht. Die Anwendung von Lumasiran und Placebo erfolgte als subkutane Injektion.

Im Anschluss an die doppelt verblindete Studienphase konnten die Studienteilnehmer in eine dreimonatige, einfach verblindete Verlängerungsphase übergehen. Während dieser erhielten die Studienteilnehmer im Interventionsarm eine Erhaltungsdosis Lumasiran (3 mg/kg Körpergewicht, alle drei Monate) zu Monat 6, sowie Placebo zu Monat 7 und 8 zur Aufrechterhaltung der Verblindung. Die Studienteilnehmer im Kontrollarm erhielten während der einfach verblindeten Verlängerungsphase drei Dosen Initialdosis Lumasiran (3 mg/kg einmal monatlich), zu Monat 6, 7 und 8. Darauf folgte eine bis zu 51-monatige OLE-Phase, in welcher die Patienten beider Studienarme die Erhaltungsdosis Lumasiran (3 mg/kg, alle drei Monate) erhielten.

Generell wurden die Teilnehmer der Studie ILLUMINATE-A dazu angehalten, ihre aktuellen Therapiemaßnahmen innerhalb der ersten zwölf Monate der Studie fortzuführen. Dies schloss beispielsweise Hyperhydratation, die Einnahme von Kristallisationsinhibitoren und/oder eine Pyridoxin-Therapie ein. Bei der Einnahme von Pyridoxin sollten die Studienteilnehmer innerhalb der letzten 90 Tage vor Randomisierung ein stabiles Regime erhalten haben und einverstanden sein, dieses für zwölf Monate nach Einnahme der ersten Studienmedikation weiterzuführen. Darüber hinaus war es den Studienteilnehmern gemäß Studienprotokoll gestattet, jegliche Begleitmedikation zu erhalten, die nach Ermessen des Prüfarztes ihrem Gesundheitszustand dienlich war. Die Einnahme bzw. Anwendung jeglicher Begleitmedikationen wurde gemäß des WHO Drug Dictionary kodiert und mittels einer eCRF dokumentiert. Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Untersuchungen zur Sicherheit gemäß der Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)-Klassifikation auf SOC- und PT-Ebene dargestellt.

### **Endpunkte**

In der Studie ILLUMINATE-A wurde die Wirksamkeit von Lumasiran im Vergleich zur Kontrollbehandlung anhand von Ergebnissen zu verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht.

***Morbidität***

- Veränderung des Oxalatspiegels im Urin
- Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma
- Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen
- Veränderung der Nephrokalzinose
- Veränderungen der Nierenfunktion
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0
- Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL

Zudem wurden in der Studie ILLUMIANTE-A die Nebenwirkungen von Lumasiran im Vergleich zur Kontrollbehandlung anhand der im Studienverlauf auftretenden UE untersucht.

***Nebenwirkungen***

- Auftreten von jeglichen UE
- Auftreten von SUE
- Auftreten von milden UE
- Auftreten von moderaten UE
- Auftreten von UE schweren Grades
- Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben
- Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben
- Todesfälle
- Auftreten von UE von besonderem Interesse

**Analysepopulation**

Die im Dossier dargestellten Wirksamkeitsendpunkte der Studie ILLUMINATE-A wurden auf Basis des FAS analysiert. Dieses umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben. Somit entspricht die Anzahl der Patienten im FAS der Gesamtanzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer (ILLUMINATE-A: N=39).

Die Analyse der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der Safety-Population (N=39), welche alle Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben.

### **Studiendauer**

Die doppelt verblindete Studienphase der ILLUMINATE-A betrug sechs Monate und wurde am 06.11.2019 abgeschlossen. Nach Beendigung dieser Studienphase konnten die Studienteilnehmer in eine dreimonatige, einfach verblindete Verlängerungsphase, gefolgt von einer bis zu 51-monatigen OLE-Phase, übergehen. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist die OLE-Phase noch laufend.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Bei der PH1 handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, die sowohl Kinder als auch Erwachsene betreffen und ein sehr heterogenes Krankheitsbild aufweisen kann. Entsprechend weisen auch die in der Studie ILLUMINATE-A eingeschlossenen Studienteilnehmer eine große Bandbreite an demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika auf.

Die Studie ILLUMINATE-A wurde in 16 verschiedenen Studienzentren aus acht Ländern in Nordamerika, Europa und dem Mittleren Osten durchgeführt. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer stammte aus Europa (46,2 %), ein Teilnehmer wurde in einem deutschen Therapiezentrum eingeschlossen. Subgruppenanalysen zum Merkmal Region (Europa vs. andere) ergaben keinen Hinweis auf eine regionsbedingte Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Zudem liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor, die von Relevanz für die Studienergebnisse erscheinen.

Die Verteilung der demographischen Charakteristika sowie der krankheitsbezogenen Charakteristika (Alter bei Diagnose, Vorliegen einer Nephrokalzinose und Auftreten von Steinereignissen) der Teilnehmer der Studie ILLUMINATE-A entspricht den Angaben für die PH1-Patienten der Fachliteratur (44, 86). In der Gesamtschau kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die generell mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (6, 13, 14)							
a: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials bezieht sich auch die doppelt verblindete Studienphase, bei der die Studienteilnehmer randomisiert beiden Behandlungsarmen zugeteilt wurden sind.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Studie ILLUMINATE-A wurde eine randomisierte Zuteilung der Studienteilnehmer auf die beiden Behandlungsarme (Verhältnis von 2:1, Lumasiran vs. Behandlung des Kontrollarms) unter Berücksichtigung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin korrigiert für BSA ( $> 1,70$  versus  $\leq 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>) als Stratifizierungsfaktor durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden gemäß den Angaben des Randomisierungsplans zu einem der beiden Behandlungsarme randomisiert (87). Die Verdeckung der Zugehörigkeit zu den Behandlungsgruppen erfolgte hierbei zentral und unabhängig anhand eines IRS. Innerhalb der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Studienphase waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen bezüglich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Die in der Studie generierten und im Studienbericht dargestellten Ergebnisse sind konsistent und entsprechen den gemäß Statistical Analysis Plan (SAP) und Clinical Study Protocol (CSP) vorgesehenen Auswertungen (6, 13, 14). Darüber hinaus konnten in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf Studienebene auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene abschließend als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nutzen-dimension	Endpunkte <sup>a</sup>	Darstellung im Dossier
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	Mortalität	Im Rahmen dieser Nutzendimension wurden keine Endpunkte erhoben.	nein
	Morbidität	Veränderung des Oxalatspiegels im Urin <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin (definiert als primärer Endpunkt in der Studie ILLUMINATE-A)</li> <li>- Absolute Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin</li> <li>- Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im 24 h-Urin</li> <li>- Anteil der Patienten mit einem Oxalatspiegel <math>\leq 1,5 \times</math> ULN im 24 h-Urin</li> <li>- Anteil der Patienten mit einem Oxalatspiegel <math>\leq</math> ULN im 24 h-Urin</li> <li>- Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben</li> </ul>	ja
		Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</li> <li>- Absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</li> </ul>	ja
		Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen	ja
		Veränderung der Nephrokalzinose	ja
		Veränderungen der Nierenfunktion	ja
		Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS	ja
		Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0
	Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL		ja
	Neben-wirkungen	Auftreten von UE <u>Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jegliche UE</li> <li>- SUE</li> <li>- UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)</li> <li>- UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben</li> <li>- Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben</li> <li>- Todesfälle</li> </ul>	ja

Studie	Nutzen-dimension	Endpunkte <sup>a</sup>	Darstellung im Dossier
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- UE von besonderem Interesse</li> <li><u>Detaildarstellungen auf SOC- und PT-Ebene<sup>b</sup></u></li> <li>- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul>	
<p>Quelle: Quelle: (6, 13, 14)</p> <p>a: Der Erhebungszeitraum der Endpunkte umfasste die Zeit ab Studienbeginn bis zum Abschluss der doppelt verblindeten Studienphase nach sechs Monaten.</p> <p>b: Gemäß G-BA-Vorgabe sollen für schwere UE und SUE jene Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, auf SOC- und PT-Ebene ausgewertet werden. Da in der Studie ILLUMINATE-A weder schwere UE noch SUE auftraten, wurde dies nicht durchgeführt. Darüberhinaus sollten gemäß G-BA-Vorgabe für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad jene Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, auf SOC- und PT-Ebene ausgewertet werden. Auch diese Analyse wurde nicht durchgeführt, da sie aufgrund der geringen Patientenzahlen in der Studie ILLUMINATE-A bereits durch die Analyse aller UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, abgedeckt war.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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



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

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

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

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

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

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

**4.3.1.3.1.1 Mortalität**

In der Studie ILLUMINATE-A wurden keine Endpunkte zur Nutzendimension Mortalität erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgte innerhalb der Nutzendimension Nebenwirkungen (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Während der Studie traten jedoch keine Todesfälle auf (siehe auch Tabelle 4-53).

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität

##### 4.3.1.3.1.2.1 Veränderung des Oxalatspiegels im Urin

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Oxalatspiegels im Urin

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Zur Erhebung der Veränderung des Oxalatspiegels im Urin wurden während des gesamten Studienverlaufs 24 h-Sammelurin- bzw. Spontanurinproben genommen und der Oxalatspiegel quantitativ mittels des validierten Verfahrens LC/MS bestimmt. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p>Für die Auswertung der Veränderung des Oxalatspiegels im Urin wurden verschiedene Analysen der folgenden kontinuierlichen bzw. binären Variablen herangezogen.</p> <p>Kontinuierliche Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin (definiert als primärer Endpunkt in der Studie ILLUMINATE-A)</li> <li>- Absolute Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin</li> <li>- Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im 24 h-Urin</li> <li>- Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben</li> </ul> <p>Binäre Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Patienten mit einem Oxalatspiegel <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> im 24 h-Urin</li> <li>- Anteil der Patienten mit einem Oxalatspiegel <math>\leq \text{ULN}</math> im 24 h-Urin</li> </ul> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Für die Analysen des Oxalatspiegels im Urin wurde dieser um die Körperoberfläche der Patienten korrigiert und in <math>\text{mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2</math> Körperoberfläche angegeben. Der Oxalat-Kreatinin-Quotient wurde in <math>\text{mmol}/\text{mmol}</math> bestimmt. Alle Analysen erfolgten auf Basis des FAS.</p> <p>Bei den kontinuierlichen Variablen wurden für jeden Analysezeitpunkt folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n/N (%)</li> <li>- MW (SD)</li> </ul> <p>Zudem wurde die Veränderung zu den Monaten 1-6 und dem finalen Analysezeitpunkt Monat 3-6 im Vergleich zur Baseline mittels eines MMRM modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veränderung des LS-MW (SEM), 95 %-KI</li> <li>- Differenz der LS-MW-Veränderung (Lumasiran – Placebo), SEM, 95 %-KI, p-Wert</li> </ul> <p>Lediglich für die Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben wurde die MMRM-Analyse nicht durchgeführt.</p>

<p>Für die Analyse der binären Variablen wurde Monat 6 als Analysezeitpunkt herangezogen. Als statistische Maße wurden folgende herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n/N (%)</li> <li>- OR, 95 %-KI, p-Wert</li> <li>- RR, 95 %-KI, p-Wert</li> <li>- RD, 95 %-KI, p-Wert</li> </ul> <p>RR, OR und die korrespondierenden p-Werte wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert für den Oxalatspiegel im Urin zur Baseline (<math>\leq 1,70</math> versus <math>&gt; 1,70</math> mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>), ermittelt. RD und der korrespondierende p-Wert wurden anhand der Newcomb Methode auf Basis des Wilson Scores berechnet.</p> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Für die Erhebung der prozentualen Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse zu bestätigen. Für die Sensitivitätsanalyse 1 wurde die Annahme, dass sich ein gleichmäßiger Behandlungseffekt für Monat 3-6 einstellen würde, verworfen. In der Sensitivitätsanalyse 2 gingen zusätzlich die Werte für die Monate 1 und 2 mit in die Analyse ein.</p> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (6, 13, 14)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Oxalatspiegels im Urin in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)</b>						
Veränderung des Oxalatspiegels im Urin	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (6, 13, 14)						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Innerhalb der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Studienphase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben, und damit der ITT-Population entspricht. Der Oxalatspiegel im Urin wurde mittels des validierten Verfahrens LC/MS bestimmt, welches eine objektive und standardisierte Methodik darstellt. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung des Oxalatspiegels im Urin als niedrig einzustufen.

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

#### 4.3.1.3.1.2.1.1 Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin

##### Primäre Analyse

Tabelle 4-19: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
Mittelwert (SD) <sup>a</sup>	1,79 (0,68)	1,84 (0,60)
<b>Monat 1</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,66 (1,23)	0,97 (0,41)
<b>Monat 2</b>		
n/N (%)	12/13 (92,3)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,78 (1,14)	0,62 (0,26)
<b>Monat 3</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,40 (0,81)	0,60 (0,26)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-14,03 (4,55) [-23,16; -4,90]	-67,58 (3,84) [-75,32; -59,84]

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Monat 4</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	23/26 (88,4)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,41 (0,78)	0,66 (0,23)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-12,54 (4,34) [-21,27; -3,81]	-66,08 (3,64) [-73,43; -58,74]
<b>Monat 5</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,51 (0,66)	0,63 (0,26)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-9,64 (4,74) [-19,15; -0,14]	-63,19 (4,04) [-71,34; -55,03]
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,63 (0,67)	0,56 (0,21)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-11,14 (3,86) [-18,94; -3,35]	-64,69 (3,00) [-70,74; -58,64]
<b>Monate 3-6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,49 (0,65)	0,61 (0,17)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-11,84 (3,81) [-19,53; -4,15]	-65,39 (2,94) [-71,32; -59,45]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>b,c</sup>	-53,55 (4,32) [-62,31; -44,78] p = 1,69 x 10 <sup>-14</sup>	
Quelle: (3, 7)		
a: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im 24 h-Urin in mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup> Körperoberfläche.		
b: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen als fixe Effekte und die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.		
c: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zur Baseline der Studie ILLUMINATE-A war der Oxalatspiegel im 24 h-Urin in beiden Behandlungsarmen ähnlich. Im Lumasiran-Arm betrug dieser 1,84 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> und im Kontrollarm 1,79 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>. Im Studienverlauf verringerte sich der Oxalatspiegel im 24 h-Urin bei den Patienten im Lumasiran-Arm kontinuierlich und effektiv um 65,39 % auf einen mittleren Wert von 0,61 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> zu Monat 3-6. Im Kontrollarm wurde hingegen lediglich eine geringe Reduktion des Oxalatspiegels im 24 h-Urin von 11,84 % verzeichnet (siehe auch Abbildung 4-3). In der Differenz der LS-MW-Veränderung zeigt sich folglich ein signifikanter Vorteil von Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 5-KI]: -53,55 [-62,31; -44,78], p-Wert: 1,69 x 10<sup>-14</sup>).

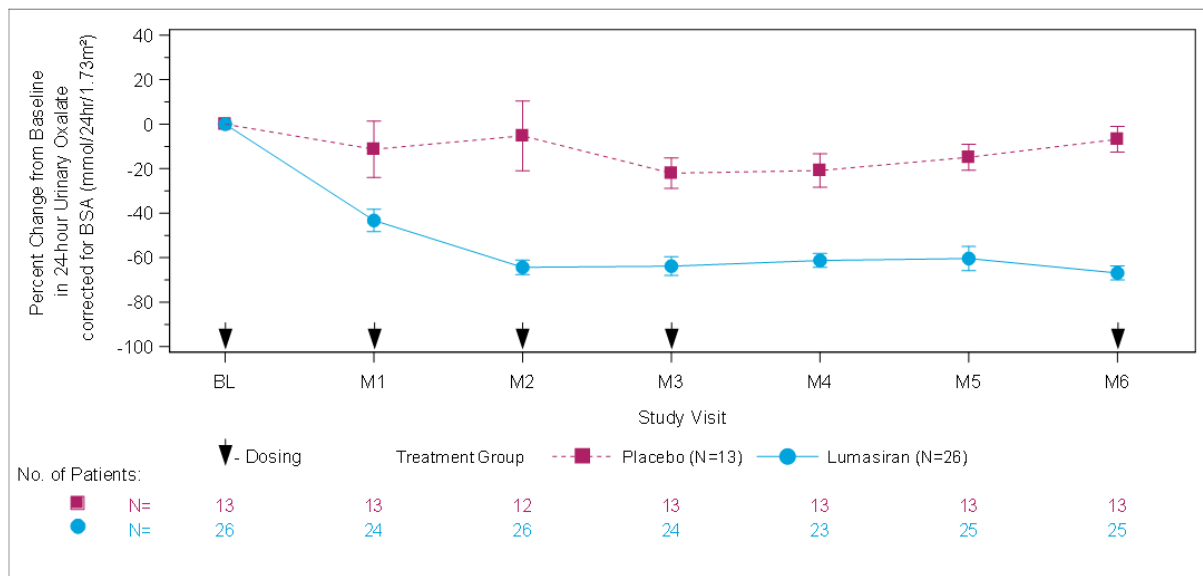


Abbildung 4-3: Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin nach sechs Monaten im Vergleich zur Baseline in beiden Behandlungsarmen

Quelle: (6)

**Sensitivitätsanalyse 1**

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 1

<b>Studie ILLUMINATE-A</b>	<b>Placebo (N = 13)</b>	<b>Lumasiran (N = 26)</b>
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,79 (0,68)	1,84 (0,60)
<b>Monat 1</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,66 (1,23)	0,97 (0,41)
<b>Monat 2</b>		
n/N (%)	12/13 (92,3)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,78 (1,14)	0,62 (0,26)
<b>Monat 3</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,40 (0,81)	0,60 (0,26)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-22,31 (5,86) [-34,20; -10,43]	-63,34 (4,26) [-71,97; -54,72]
<b>Monat 4</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	23/26 (88,4)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,41 (0,78)	0,66 (0,23)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-21,11 (5,35) [-31,98; -10,24]	-61,55 (3,95) [-69,56; -53,53]
<b>Monat 5</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,51 (0,66)	0,63 (0,26)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-15,17 (6,45) [-28,25; -2,09]	-60,41 (4,62) [-69,79; -51,04]
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,63 (0,67)	0,56 (0,21)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-7,10 (4,41) [-16,05; 1,85]	-66,84 (3,17) [-73,28; -60,40]



Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Monate 3-6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,49 (0,65)	0,61 (0,17)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-16,42 (4,29) [-25,12; -7,73]	-63,03 (3,07) [-69,26; -56,81]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>b,c</sup>	-46,61 (5,27) [-57,31; -35,92] 1,48 x 10 <sup>-10</sup>	
Quelle: (3, 7)		
a: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im 24 h-Urin in mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup> Körperoberfläche.		
b: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten, Behandlungen (Lumasiran vs. Behandlung des Kontrollarms) sowie die Interaktion von Visiten und Behandlungen als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Zudem wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.		
c: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Ausgehend von einem mittleren Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline von 1,84 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> verringerte sich der Oxalatspiegel im Lumasiran-Arm stetig um insgesamt 63,03 % zu Monat 3-6. Im Kontrollarm wurde lediglich eine Reduktion von 16,42 % beobachtet, weshalb sich auch in der Sensitivitätsanalyse 1 ein signifikanter Vorteil von Lumasiran gegenüber der Kontrollbehandlung in der Differenz der LS-MW-Veränderung (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -46,61 [-57,31; -35,92], p-Wert: 1,48 x 10<sup>-10</sup>) zeigt, der die Ergebnisse der primären Analyse bestätigt.

**Sensitivitätsanalyse 2**

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse 2

Studie <b>ILLUMINATE-A</b>	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,79 (0,68)	1,84 (0,60)
<b>Monat 1</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,66 (1,23)	0,97 (0,41)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-11,57 (9,24) [-30,31; 7,18]	-44,13 (6,69) [-57,67; -30,59]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b,c</sup>	-32,56 (11,407) [-55,69; -9,44]	
Hedges' g [95 %-KI] <sup>b,d</sup>	-0,96 [-1,66; -0,24]	
<b>Monat 2</b>		
n/N (%)	12/13 (92,3)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,78 (1,14)	0,62 (0,26)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-3,91 (9,23) [-22,59; 14,77]	-64,18 (6,40) [-77,15; -51,22]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b,c</sup>	-60,27 (11,23) [-83,01; -37,53]	
Hedges' g [95 %-KI] <sup>b,d</sup>	-1,79 [-2,58; -0,98]	
<b>Monat 3</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,40 (0,81)	0,60 (0,26)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-22,32 (5,85) [-34,18; -10,45]	-63,31 (4,24) [-71,89; -54,73]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b,c</sup>	-40,99 (7,22) [-55,64; -26,35]	
Hedges' g [95 %-KI] <sup>b,d</sup>	-1,89 [-2,68; -1,07]	
<b>Monat 4</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	23/26 (88,5)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,41 (0,78)	0,66 (0,23)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-21,12 (5,33) [-31,92; -10,31]	-61,67 (3,92) [-69,62; -53,73]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b,c</sup>	-40,56 (6,61) [-53,97; -27,14]	
Hedges' g [95 %-KI] <sup>b,d</sup>	-2,00 [-2,82; -1,16]	

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Monat 5</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,51 (0,66)	0,63 (0,26)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-15,17 (6,43) [-28,22; -2,18]	-60,42 (4,60) [-69,76; -51,08]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b,c</sup>	-45,25 (7,91) [-61,30; -29,20]	
Hedges' g [95 %-KI] <sup>b,d</sup>	-1,80 [-2,57; -1,00]	
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,63 (0,67)	0,56 (0,21)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-7,10 (4,40) [-16,03; 1,82]	-66,84 (3,15) [-73,24; -60,45]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b,c</sup>	-59,74 (5,41) [-70,72; -48,76]	
Hedges' g [95 %-KI] <sup>b,d</sup>	-3,42 [-4,44; -2,38]	
<b>Monate 3-6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,49 (0,65)	0,61 (0,17)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-16,43 (4,27) [-25,09; -7,76]	-63,06 (3,06) [-69,25; -56,87]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>b,c,e</sup>	-46,63 (5,25) [-57,29; -35,98] 1,28 x 10 <sup>-10</sup>	
Hedges' g [95 %-KI] <sup>b,d</sup>	n. e. <sup>d</sup>	
<p>Quelle: (3, 7)</p> <p>a: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im 24 h-Urin in mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche.</p> <p>b: Die Sensitivitätsanalyse 2 wurde unter der Annahme durchgeführt, dass im Zeitraum Monat 3-6 kein gleichmäßiger Behandlungseffekt zu beobachten sei. Zudem wurden für die Analyse sämtliche Daten berücksichtigt, die post-Baseline erhoben wurden. Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zu Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate eingesetzt wurde. Die Visiten, Behandlungen sowie die Interaktion von Visiten und Behandlungen wurden als fixe Effekte determiniert und die Studienteilnehmer als zufällige Effekte. Zudem wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.</p> <p>c: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.</p> <p>d: Da die zugrundeliegenden Daten in dieser Analyse zeitlich unabhängig voneinander betrachtet wurden, war die Berechnung des Hedges' g nicht durchführbar.</p>		

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
e: Der p-Wert für die Differenz der LS-MW-Veränderung wurde lediglich für den zentralen Analysezeitpunkt Monat 3-6 berechnet.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In der Sensitivitätsanalyse 2 wurden sämtliche Daten post-Baseline (d. h. auch die Daten zu Monat 1 und 2) berücksichtigt. Bereits zu Monat 1 konnte im Lumasiran-Arm eine deutliche Reduktion des Oxalatspiegels im 24 h-Urin von 44,13 % beobachtet werden, während im Kontrollarm nur eine Reduktion von 11,57 % verzeichnet wurde (Differenz der LS-MW-Veränderung: 32,56 %). Auch im weiteren Studienverlauf zeigte sich unter Behandlung mit Lumasiran eine stetige Reduktion des Oxalatspiegels im 24 h-Urin von insgesamt 63,06 % zu Monat 3-6. Im Kontrollarm hingegen wurde zu diesem Zeitpunkt lediglich eine Reduktion um 16,43 % nachgewiesen. In der Differenz der LS-MW-Veränderung (46,63 % [-57,29; -35,98], p-Wert:  $1,28 \times 10^{-10}$ ) zeigt sich schließlich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Lumasiran gegenüber der Kontrollbehandlung. Gemeinsam mit den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse 1 wird somit die Robustheit des in der primären Analyse beobachteten, positiven Behandlungseffekts von Lumasiran bestätigt.

#### 4.3.1.3.1.2 Absolute Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,79 (0,68)	1,84 (0,60)
<b>Monat 1</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,66 (1,23)	0,97 (0,41)
<b>Monat 2</b>		
n/N (%)	12/13 (92,3)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,78 (1,14)	0,62 (0,26)
<b>Monat 3</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,40 (0,81)	0,60 (0,26)
<b>Monat 4</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	23/26 (88,4)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,41 (0,78)	0,66 (0,23)

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Monat 5</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,51 (0,66)	0,63 (0,26)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,63 (0,67)	0,56 (0,21)
<b>Monate 3-6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	1,49 (0,65)	0,61 (0,17)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-0,27 (0,08) [-0,44; -0,10]	-1,24 (0,06) [-1,37; -1,12]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>b,c</sup>	-0,98 (0,10) [-1,18; -0,77] p = 1,23 x 10 <sup>-11</sup>	
Quelle: (3, 7)		
a: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im 24 h-Urin in mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup> Körperoberfläche.		
b: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen als fixe Effekte und die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.		
c: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zur Baseline wiesen die Studienteilnehmer im Lumasiran-Arm im 24 h-Urin einen Oxalatspiegel von 1,84 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> und die Patienten im Kontrollarm von 1,79 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> auf. Während des Studienverlaufs verringerte sich der Oxalatspiegel im 24 h-Urin der Patienten im Lumasiran-Arm um 1,24 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> auf einen durchschnittlichen Wert von 0,61 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> zu Monat 3-6. Im Kontrollarm zeigte sich dagegen eine geringe absolute Reduktion des Oxalatspiegels im 24 h-Urin von 0,27 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> auf einen Wert von 1,49 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> zu Monat 3-6. Insgesamt zeigt sich ein positiver Behandlungseffekt von Lumasiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -0,98 [-1,18; -0,77], p-Wert: 1,23 x 10<sup>-11</sup>).

**4.3.1.3.1.2.1.3 Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im 24 h-Urin**

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse

<b>Studie</b> <b>ILLUMINATE-A</b>	<b>Placebo</b> <b>(N = 13)</b>	<b>Lumasiran</b> <b>(N = 26)</b>
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,24 (0,11)	0,21 (0,10)
<b>Monat 1</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,19 (0,13)	0,11 (0,057)
<b>Monat 2</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,23 (0,18)	0,08 (0,07)
<b>Monat 3</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,19 (0,14)	0,07 (0,03)
<b>Monat 4</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,23 (0,21)	0,07 (0,03)
<b>Monat 5</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,25 (0,25)	0,09 (0,07)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,23 (0,13)	0,06 (0,03)
<b>Monate 3-6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,21 (0,11)	0,07 (0,03)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-10,78 (5,35) [-21,58; 0,03]	-62,55 (4,04) [-70,71; -54,39]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>b,c</sup>	-51,77 (6,16) [-64,27; -39,28] p = 5,03 x 10 <sup>-10</sup>	
Quelle: (3)		
a: Deskriptive Angabe des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im 24 h-Urin in mmol/mmol.		

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<p>b: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen als fixe Effekte und die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.</p> <p>c: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Zur Baseline der Studie ILLUMINATE-A wiesen die Studienteilnehmer im 24 h-Urin einen mittleren Oxalat-Kreatinin-Quotienten von 0,21 mmol/mmol (Lumasiran-Arm) bzw. 0,24 mmol/mmol (Kontrollarm). Im Verlauf der Studie verringerte sich der Oxalat-Kreatinin-Quotient bei den Patienten im Lumasiran-Arm um -62,55 %, während bei den Studienteilnehmern im Kontrollarm eine Reduktion von lediglich -10,78 % nachgewiesen wurde. Die Differenz der LS-MW-Veränderung bekräftigt den positiven Behandlungseffekt von Lumasiran (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -51,77 [-64,27; -39,28], p-Wert:  $5,03 \times 10^{-10}$ ).

#### 4.3.1.3.1.2.1.4 Anteil der Studienteilnehmer mit einem Oxalatspiegel $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ im 24 h-Urin

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Oxalatspiegel  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Binäre Analyse

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	0/13 (0,0)	21/26 (80,8)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e. <sup>c</sup>	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e. <sup>c</sup>	
RD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	0,81 [0,51; 0,91]; p = $1,497 \times 10^{-6}$	
<p>Quelle: (7)</p> <p>a: RR, OR und die korrespondierenden p-Werte wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert für den Oxalatspiegel im Urin zur Baseline (<math>\leq 1,70</math> versus <math>&gt; 1,70</math> mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>), ermittelt.</p> <p>b: RD und der korrespondierende p-Wert wurden anhand der Newcomb Methode auf Basis des Wilson Scores berechnet.</p> <p>c: RR und OR konnten nicht berechnet werden, da im Kontrollarm keine Ereignisse auftraten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Zu Monat 6 wiesen 21 von 26 (80,08 %) der Studienteilnehmer im Lumasiran-Arm und keiner (0,0 %) der Studienteilnehmer im Kontrollarm einen Oxalatspiegel  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  im 24 h-Urin auf. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Lumasiran zwischen den Behandlungsarmen (RD [95 %-KI]: 0,81 [0,51; 0,91], p-Wert:  $1,497 \times 10^{-6}$ ).

#### 4.3.1.3.1.2.1.5 Anteil der Studienteilnehmer mit einem Oxalatspiegel $\leq$ ULN im 24 h-Urin

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Oxalatspiegel  $\leq$  ULN im 24 h-Urin aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Binäre Analyse

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	0/13 (0,0)	13/26 (50,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e. <sup>c</sup>	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e. <sup>c</sup>	
RD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	0,50 [0,21; 0,68]; p = 0,001	
Quelle: (7)		
a: RR, OR und die korrespondierenden p-Werte wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert für den Oxalatspiegel im Urin zur Baseline ( $\leq 1,70$ versus $> 1,70$ mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup> ), ermittelt.		
b: RD und der korrespondierende p-Wert wurden anhand der Newcomb Methode auf Basis des Wilson Scores berechnet.		
c: RR und OR konnten nicht berechnet werden, da im Kontrollarm keine Ereignisse auftraten.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zu Monat 6 zeigten 13 von 26 (50,0 %) der Studienteilnehmer im Lumasiran-Arm, jedoch keiner (0,0 %) der Studienteilnehmer im Kontrollarm einen Oxalatspiegel  $\leq$  ULN im 24 h-Urin. Zudem wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Lumasiran ermittelt (RD [95 %-KI]: 0,50 [0,21; 0,68], p-Wert: 0,001).

#### 4.3.1.3.1.2.1.6 Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,24 (0,14)	0,23 (0,11)
<b>Woche 2</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,23 (0,16)	0,12 (0,06)
<b>Monat 1</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,23 (0,13)	0,09 (0,05)



Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Monat 2</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,21 (0,13)	0,07 (0,04)
<b>Monat 3</b>		
n/N (%)	12/13 (92,3)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,21 (0,11)	0,08 (0,07)
<b>Monat 4</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,19 (0,12)	0,06 (0,03)
<b>Monat 5</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,21 (0,12)	0,07 (0,03)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,23 (0,11)	0,08 (0,03)
Quelle: (3)		
a: Deskriptive Angabe des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben in mmol/mmol. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Während der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Studienphase der Studie ILLUMINATE-A zeigten die Studienteilnehmer im Lumasiran-Arm eine rasche und kontinuierliche Verringerung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben. Im Gegensatz dazu wiesen die Studienteilnehmer im Kontrollarm gleichbleibende Werte auf.

*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.*

Im betrachteten Anwendungsgebiet, der Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen, liegen als bewertungsrelevante Studien zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lumasiran die RCT-Studie ILLUMINATE-A und die einarmige Studie ILLUMINATE-B vor. Diese Studien sind bezüglich ihrer Methodik und der untersuchten Studienpopulation als heterogen einzustufen. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien im Rahmen einer Meta-Analyse war folglich nicht geeignet und wurde nicht durchgeführt.

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

#### 4.3.1.3.1.2 Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Oxalatspiegels im Plasma

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Zur Erhebung der Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma wurden während des gesamten Studienverlaufs Blutproben entnommen und der Oxalatspiegel quantitativ mittels des validierten Verfahrens LC/MS im Plasma bestimmt. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p>Für die Auswertung der Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma wurden folgende Analysen herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</li> <li>- Absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</li> </ul> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Für die Analysen wurde der Oxalatspiegel im Plasma für die Körperoberfläche der Patienten korrigiert und in mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche angegeben. Die Analysen erfolgten auf Basis des präspezifizierten Plasma Oxalate Analysis Set, das alle Studienteilnehmer umfasst, die eine Studiendosis erhalten haben und deren Oxalatspiegel im Plasma zur Baseline <math>\geq 1,5 \times</math> LLOQ betrug. Denn eine Veränderung des Oxalatspiegels nahe des LLOQ ist technisch nicht detektierbar.</p> <p>Für jeden Analysezeitpunkt wurden folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n/N (%)</li> <li>- MW (SD)</li> </ul> <p>Zudem wurde die Veränderung zu den Monaten 1-6 und zu dem finalen Analysezeitpunkt Monat 3-6 im Vergleich zur Baseline mittels eines MMRM modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veränderung des LS-MW (SEM), 95 %-KI</li> <li>- Differenz der LS-MW-Veränderung (Lumasiran – Placebo), SEM, 95 %-KI, p-Wert</li> </ul> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Zusätzlich zu den Hauptanalysen auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Set wurde die prozentuale und absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma auf Basis des FAS untersucht. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand derselben statistischen Maße wie bei der Hauptanalyse.</p> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (6, 13, 14)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)</b>						
Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (6, 13, 14) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Innerhalb der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Studienphase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte zum einen auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Set und zum anderen auf Basis des FAS, um sowohl der biologisch/technischen Logik als auch dem ITT-Prinzip gerecht zu werden. Die Quantifizierung des Oxalatspiegels im Plasma wurde mittels des objektiven und validierten Verfahrens der LC/MS durchgeführt. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma als niedrig einzustufen.

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

**4.3.1.3.1.2.2.1 Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma****Hauptanalyse auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets**

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (Plasma Oxalate Analysis Set)

<b>Studie ILLUMINATE-A</b>	<b>Placebo (N = 10)<sup>a</sup></b>	<b>Lumasiran (N = 23)<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	10/10 (100,0)	23/23 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	17,76 (6,85)	15,73 (7,60)
<b>Monat 1</b>		
n/N (%)	8/10 (80,0)	17/23 (73,9)
MW (SD) <sup>b</sup>	20,55 (10,81)	10,44 (5,83)
<b>Monat 2</b>		
n/N (%)	9/10 (90,0)	19/23 (82,6)
MW (SD) <sup>b</sup>	17,22 (8,58)	8,90 (3,57)
<b>Monat 3</b>		
n/N (%)	10/10 (100,0)	21/23 (91,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	18,33 (9,12)	9,39 (4,01)
<b>Monat 4</b>		
n/N (%)	10/10 (100,0)	21/23 (91,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	16,13 (8,78)	7,91 (3,14)
<b>Monat 5</b>		
n/N (%)	10/10 (100,0)	21/23 (91,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	17,70 (7,49)	8,79 (3,15)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	10/10 (100,0)	22/23 (95,7)
MW (SD) <sup>b</sup>	19,71 (7,58)	9,14 (3,16)
<b>Monate 3-6</b>		
n/N (%)	10/10 (100,0)	22/23 (95,7)
MW (SD) <sup>b</sup>	17,97 (8,03)	8,80 (2,81)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-0,32 (4,29) [-9,12; 8,48]	-39,80 (2,94) [-45,81; -33,80]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	-39,48 (5,18) [-50,10; -28,87] p = 2,86 x 10 <sup>-8</sup>	
Quelle: (3)		
a: Die Analysen erfolgten auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Set, welches alle Studienteilnehmer umfasst, die eine Studiendosis erhalten haben und deren Oxalatspiegel im Plasma zur Baseline $\geq 1,5 \times$ LLOQ betrug.		

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 10) <sup>a</sup>	Lumasiran (N = 23) <sup>a</sup>
<p>b: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im Plasma in <math>\mu\text{mol/l}</math>.</p> <p>c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Placebo) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.</p> <p>d: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Da gemäß Studienprotokoll Patienten mit systemischer Oxalose zu Studienbeginn von der Teilnahme an der Studie ILLUMINATE-A ausgeschlossen wurden, wiesen die meisten Studienteilnehmer zur Baseline normale Oxalatspiegel im Plasma bzw. einen Plasmaspiegel um das ULN von  $12,11 \mu\text{mol/l}$  auf. Innerhalb der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Behandlungsphase zeigte sich bei den Studienteilnehmern im Lumasiran-Arm, die zur Baseline einen Oxalatspiegel im Plasma  $\geq 1,5 \times \text{LLOQ}$  aufwiesen (Plasma Oxalate Analysis Set), jedoch eine deutliche Reduktion des Oxalatspiegels im Plasma von  $39,80 \%$  auf  $8,80 \mu\text{mol/l}$  zu Monat 3-6. Bei den Studienteilnehmern im Kontrollarm veränderte sich der Oxalatspiegel im Plasma nahezu nicht ( $-0,32 \%$ ), woraus sich ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms ableiten lässt (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]:  $39,48 [-50,10; -28,87]$ , p-Wert:  $2,86 \times 10^{-8}$ ). Darüber hinaus kann der beobachtete Behandlungseffekt als unterschätzt betrachtet werden, da  $60,9 \%$  der mit Lumasiran behandelten Studienteilnehmer, jedoch keiner der Studienteilnehmer des Kontrollarms, zwischen Monat 3 und 6 mindestens einmal einen Oxalatspiegel  $< \text{LLOQ}$  aufwiesen, welcher mittels des Assays technisch nicht mehr detektierbar ist.

### Sensitivitätsanalyse auf Basis des FAS

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (FAS)

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13) <sup>a</sup>	Lumasiran (N = 26) <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	15,49 (7,34)	14,77 (7,63)
<b>Monat 1</b>		
n/N (%)	11/13 (84,6)	20/26 (76,9)
MW (SD) <sup>b</sup>	17,75 (10,29)	9,94 (5,50)

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13) <sup>a</sup>	Lumasiran (N = 26) <sup>a</sup>
<b>Monat 2</b>		
n/N (%)	12/13 (92,3)	22/26 (84,6)
MW (SD) <sup>b</sup>	15,37 (8,12)	8,53 (3,45)
<b>Monat 3</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	16,26 (8,90)	9,07 (3,86)
<b>Monat 4</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	13,72 (8,87)	7,62 (3,03)
<b>Monat 5</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	16,01 (7,97)	8,77 (3,10)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>b</sup>	22,63 (17,06)	9,56 (3,50)
<b>Monate 3-6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>b</sup>	17,16 (7,94)	8,76 (2,66)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	5,85 (7,21) [-8,64; 20,34]	-26,16 (6,60) [-39,50; -12,81]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	-32,01 (5,27) [-42,71; -21,31] p = 6,732 x 10 <sup>-7</sup>	
Quelle: (7)		
a: Die Analysen erfolgten auf Basis des FAS, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben.		
b: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im Plasma in µmol/l.		
c: Die LS-MW-Veränderung (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Placebo) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.		
d: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Sensitivitätsanalyse zur prozentualen Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma auf Basis des FAS bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets.

**4.3.1.3.1.2.2 Absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma****Hauptanalyse auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets**

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (Plasma Oxalate Analysis Set)

<b>Studie ILLUMINATE-A</b>	<b>Placebo (N = 10)<sup>a</sup></b>	<b>Lumasiran (N = 23)<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	10/10 (100,0)	23/23 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	17,76 (6,85)	15,73 (7,60)
<b>Monat 1</b>		
n/N (%)	8/10 (80,0)	17/23 (73,9)
MW (SD) <sup>b</sup>	20,55 (10,81)	10,44 (5,83)
<b>Monat 2</b>		
n/N (%)	9/10 (90,0)	19/23 (82,6)
MW (SD) <sup>b</sup>	17,22 (8,58)	8,90 (3,57)
<b>Monat 3</b>		
n/N (%)	10/10 (100,0)	21/23 (91,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	18,33 (9,12)	9,39 (4,01)
<b>Monat 4</b>		
n/N (%)	10/10 (100,0)	21/23 (91,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	16,13 (8,78)	7,91 (3,14)
<b>Monat 5</b>		
n/N (%)	10/10 (100,0)	21/23 (91,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	17,70 (7,49)	8,79 (3,15)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	10/10 (100,0)	22/23 (95,7)
MW (SD) <sup>b</sup>	19,71 (7,58)	9,14 (3,16)
<b>Monate 3-6</b>		
n/N (%)	10/10 (100,0)	22/23 (95,7)
MW (SD) <sup>b</sup>	17,97 (8,03)	8,80 (2,81)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	1,25 (1,12) [-1,04; 3,54]	-7,46 (0,77) [-9,03; -5,90]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	-8,71 (1,34) [-11,45; -5,98] 3,89 x 10 <sup>-7</sup>	
Quelle: (3)		
a: Die Analysen erfolgten auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Set, das alle Studienteilnehmer umfasst, die eine Studiendosis erhalten haben und deren Oxalatspiegel im Plasma zur Baseline $\geq 1,5 \times$ LLOQ betrug.		

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 10) <sup>a</sup>	Lumasiran (N = 23) <sup>a</sup>
<p>b: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im Plasma in <math>\mu\text{mol/l}</math>.</p> <p>c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Behandlung des Kontrollarms) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.</p> <p>d: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Im Lumasiran-Arm konnte zu Monat 3-6 bei den Studienteilnehmern, die zu Baseline einen Oxalatspiegel im Plasma  $\geq 1,5 \times \text{LLOQ}$  aufwiesen (Plasma Oxalate Analysis Set), eine absolute Reduktion des Oxalatspiegels im Plasma von  $7,46 \mu\text{mol/l}$  zu Monat 3-6 beobachtet werden, während der Oxalatspiegel im Plasma der Studienteilnehmer des Kontrollarm um  $1,25 \mu\text{mol/l}$  anstieg. Folglich zeigt sich zu Monat 3-6 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zum Vorteil von Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]:  $8,71 [-11,45; -5,98]$ , p-Wert:  $3,89 \times 10^{-7}$ ).

### Sensitivitätsanalyse auf Basis des FAS

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (FAS)

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13) <sup>a</sup>	Lumasiran (N = 26) <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	15,49 (7,34)	14,77 (7,63)
<b>Monat 1</b>		
n/N (%)	11/13 (84,6)	20/26 (76,9)
MW (SD) <sup>b</sup>	17,75 (10,29)	9,94 (5,50)
<b>Monat 2</b>		
n/N (%)	12/13 (92,3)	22/26 (84,6)
MW (SD) <sup>b</sup>	15,37 (8,12)	8,53 (3,45)
<b>Monat 3</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	16,26 (8,90)	9,07 (3,86)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	1,20 (1,03) [-0,89; 3,29]	-5,93 (0,79) [-7,53; -4,32]



Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13) <sup>a</sup>	Lumasiran (N = 26) <sup>a</sup>
<b>Monat 4</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	13,72 (8,87)	7,62 (3,03)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-0,64 (1,03) [-2,71; 1,43]	-7,77 (0,78) [-9,34; -6,19]
<b>Monat 5</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	16,01 (7,97)	8,77 (3,10)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	0,97 (1,05) [-1,15; 3,09]	-6,16 (0,81) [-7,79; -4,52]
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>b</sup>	22,63 (17,06)	9,56 (3,50)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	3,67 (1,91) [-0,18; 7,51]	-3,46 (1,79) [-7,08; 0,16]
<b>Monate 3-6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>b</sup>	17,16 (7,94)	8,76 (2,66)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	1,30 (1,02) [-0,76; 3,36]	-5,83 (0,77) [-7,38; -4,27]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	-7,13 (1,20) [-9,56, -4,69] p = 9,757 x 10 <sup>-7</sup>	
Quelle: (7)		
a: Die Analysen erfolgten auf Basis des FAS, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben.		
b: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im Plasma in µmol/l.		
c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Behandlung des Kontrollarms) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.		
d: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Sensitivitätsanalyse zur absoluten Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma auf Basis des FAS bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets, da auch hierbei ein anhand der Differenz der LS-MW-Veränderung ein signifikanter Vorteil von Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms nachgewiesen werden konnte.

*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.*

Im betrachteten Anwendungsgebiet, der Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen, liegen als bewertungsrelevante Studien zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lumasiran die RCT-Studie ILLUMINATE-A und die einarmige Studie ILLUMINATE-B vor. Diese Studien sind bezüglich ihrer Methodik und der untersuchten Studienpopulation als heterogen einzustufen. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien im Rahmen einer Meta-Analyse war folglich nicht geeignet und wurde nicht durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.2.3 Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung der Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Die Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen erfolgte in der Studie ILLUMINATE-A fortwährend über die gesamte Studiendauer hinweg. Dabei galt ein Ereignis dann als Nierenstein, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufsuchen eines Arztes (z. B. ambulant, Notaufnahme, medizinischer Eingriff etc.) aufgrund eines Nierensteins</li> <li>• Medikation für eine renale Kolik</li> <li>• Steinpassage</li> <li>• Makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins</li> </ul> <p>Sämtliche klinischen Informationen zu dem Ereignis wie untersuchte Laborparameter, Krankenakten, Entlassungspapiere und ggf. alle weiteren Testergebnisse wurden von den jeweiligen Patienten gesammelt. Da das Auftreten von Nierensteinen in der Nutzendimension Morbidität erhoben wurde, wurde es nicht zusätzlich als UE erfasst, um eine doppelte Berichterstattung zu vermeiden. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Analyse erfolgte in der Studie ILLUMINATE-A auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben. Für die Analyse der binären Variablen wurde der Zeitraum Monate 1-6 für die Analyse herangezogen und folgende statistische Maße berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl/Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%))</li> <li>- OR, 95 %-KI, p-Wert</li> <li>- RR, 95 %-KI, p-Wert</li> <li>- RD, 95 %-KI, p-Wert</li> </ul> <p>RR, OR und die korrespondierenden p-Werte wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt. Der p-Wert zur RD wurde anhand eines generalisierbaren linearen Modells (GLM) mit der Behandlung als Kovariate berechnet.</p> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (6, 13, 14)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)</b>						
Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (6, 13, 14) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Innerhalb der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Studienphase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welche alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben und damit der ITT-Population entspricht. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Die Erfassung von Nierensteinen erfolgte anhand objektiver und prädefinierter Kriterien. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Binäre Analyse

<b>Studie</b> <b>ILLUMINATE-A</b>	<b>Placebo/Placebo- Lumasiran</b> <b>(N = 13)</b>	<b>Lumasiran</b> <b>(N = 26)</b>
<b>12 Monate vor Einverständniserklärung</b>		
<i>Anzahl der Studienteilnehmer mit min. einem Steinereignis</i>		
n/N (%)	4/13 (30,8)	11/26 (42,3)
<i>Rate der Steinereignisse</i>		
Steinereignisse pro Patientenjahr [95 %-KI]	0,54 [0,26; 1,13]	3,19 [2,57; 3,96]
<b>Monat 1-6</b>		
<i>Anzahl der Studienteilnehmer mit min. einem Steinereignis</i>		
n/N (%)	1/13 (7,7)	5/26 (19,2)
<i>Rate der Steinereignisse</i>		
Steinereignisse pro Patientenjahr [95 %-KI]	0,17 [0,02; 1,18]	1,09 [0,63; 1,88]
<b>Monat 6-12</b>		
<i>Anzahl der Studienteilnehmer mit min. einem Steinereignis</i>		
n/N (%)	1/13 (7,7)	7/26 (26,9)
<i>Rate der Steinereignisse</i>		
Steinereignisse pro Patientenjahr [95 %-KI]	0,83 [0,12;5,91]]	0,85 [0,46; 1,58]
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	2/13 (15,4)	5/26 (19,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	1,25 [0,28; 5,59]; p = 0,7709	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	1,31 [0,22; 7,88]; p = 1,0000	
RD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	0,04 [-0,23, 0,31]; p = 0,7752	
Quelle: (7)		
a: RR, OR und die korrespondierenden p-Werte wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt.		
b: Der p-Wert zur RD wurde anhand eines generalisieren linearen Modells (GLM) mit der Behandlung als Kovariate berechnet.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Innerhalb der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Studienphase erlitten 19,2 % der Patienten im Lumasiran-Arm und 15,4 % der Patienten im Kontrollarm mindestens ein Steinereignis. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet (RR [95 %-KI]: 1,25 [0,28; 5,59], p-Wert: 0,7709). Bei Betrachtung der Steinereignisrate 12 Monate vor Einverständniserklärung zeigt sich, dass Studienteilnehmer im Lumasiran-Arm vor der Studie erheblich häufiger an Steinereignissen gelitten haben als die Studienteilnehmer im Kontrollarm (Steinereignisrate pro Patientenzahl (Lumasiran vs. Placebo): 3,19 vs. 0,54). Betrachtet man den Zeitraum Monat 6-12 nach der ersten Lumasiran-Verabreichung zeigt sich ein positiver Trend für die Studienteilnehmer, welche sich während der verblindeten Studienphase im Lumasiran-Arm befunden haben (Steinereignisrate pro Patientenzahl (Lumasiran vs. ehemals Placebo): 0,85 vs. 0,83).

*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.*

Im betrachteten Anwendungsgebiet, der Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen, liegen als bewertungsrelevante Studien zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lumasiran die RCT-Studie ILLUMINATE-A und die einarmige Studie ILLUMINATE-B vor. Diese Studien sind bezüglich ihrer Methodik und der untersuchten Studienpopulation als heterogen einzustufen. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien im Rahmen einer Meta-Analyse war folglich nicht geeignet und wurde nicht durchgeführt.

**4.3.1.3.1.2.4 Veränderung der Nephrokalzinose**

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung der Veränderung der Nephrokalzinose

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Das Ausmaß der Nephrokalzinose wurde mittels objektiver Ultraschalluntersuchung detektiert. Diese Untersuchungen erfolgten in der Studie ILLUMINATE-A binnen 60 Tagen vor der ersten Dosis sowie zu Monat 6. Die Schwere der Nephrokalzinose wurde in die Grade null (kein Anzeichen) bis drei (sehr schwerwiegende Nephrokalzinose) eingeteilt. Im Folgenden wurden die Beobachtungen in die Kategorien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung, entsprechend einer Verringerung des Schweregrades in einer oder in beiden Nieren,</li> <li>• keine Veränderung des Schweregrades in beiden Nieren,</li> <li>• Verschlechterung, entsprechend einem Anstieg des Schweregrades in einer oder in beiden Nieren und</li> <li>• unbestimmtes Ansprechen, entsprechend einem Anstieg des Schweregrades in der einen und Verringerung in der anderen Niere,</li> </ul> <p>überführt. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Analyse erfolgte in der Studie ILLUMINATE-A auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben. Die Analyse der Veränderung der Nephrokalzinose zu Monat 6 erfolgte gemäß SAP deskriptiv anhand der Anzahl/des Anteils der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%)).</p> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (6, 13, 14)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Nephrokalzinose in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)</b>						
Veränderung der Nephrokalzinose	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (6, 13, 14) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Innerhalb der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Studienphase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welche alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben und damit der ITT-Population entspricht. Die Untersuchung der Nephrokalzinose erfolgte durch verblindetes Personal mithilfe des Ultraschalls, welches ein in der Klinik standardmäßig angewandtes, bildgebendes Verfahren darstellt. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der Nephrokalzinose als niedrig einzustufen.

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



Tabelle 4-38: Ergebnisse für Veränderung der Nephrokalzinose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse

Studie ILLUMINATE-A	Placebo/Lumasiran <sup>a</sup> (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Monat 6</b>		
<b>Verbesserung des Schweregrades</b>		
n/N (%)	0/13 (0,0)	3/26 (11,5)
<b>Verschlechterung des Schweregrades</b>		
n/N (%)	1/13 (7,7)	0 (0,0)
<b>Keine Veränderung des Schweregrades</b>		
n/N (%)	11/13 (84,6)	19/26 (73,1)
<b>Unbestimmtes Ansprechen</b>		
n/N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
a: In den ersten sechs Monaten der Studie ILLUMINATE-A erhielten die Patienten im Kontrollarm Placebo und eine patientenindividuelle Therapie. In den darauffolgenden sechs Monaten erhielten die Patienten des Kontrollarms Lumasiran und eine patientenindividuelle Therapie.		
Quelle: (3)		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Im Vergleich zur Baseline zeigten zum Zeitpunkt Monat 6 11,5 % der Studienteilnehmer im Lumasiran-Arm, jedoch keiner der Studienteilnehmer im Kontrollarm eine Verbesserung der Nephrokalzinose. Hingegen wies ein Studienteilnehmer im Kontrollarm, jedoch keiner der Studienteilnehmer im Lumasiran-Arm eine Verschlechterung der Nephrokalzinose auf. Insgesamt zeigte sich bei 73,1 % der Studienteilnehmer im Lumasiran-Arm und bei 84,6 % der Studienteilnehmer im Kontrollarm keine Veränderung in der Nephrokalzinose.

*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.*

Im betrachteten Anwendungsgebiet, der Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen, liegen als bewertungsrelevante Studien zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lumasiran die RCT-Studie ILLUMINATE-A und die einarmige Studie ILLUMINATE-B vor. Diese Studien sind bezüglich ihrer Methodik und der untersuchten Studienpopulation als heterogen einzustufen. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien im Rahmen einer Meta-Analyse war folglich nicht geeignet und wurde nicht durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.2.5 Veränderung der Nierenfunktion

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung der Veränderung der Nierenfunktion

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Die Veränderung der Nierenfunktion wurde in der Studie ILLUMINATE-A anhand der Bestimmung der eGFR untersucht. Dabei wurde den Studienteilnehmern zur Baseline und zu Woche 2 und fortan monatlich bis Monat 6 Blut entnommen und der Kreatininwert mittels eines validiertem Labortests ermittelt. Die eGFR für Patienten im Alter von <math>\geq 18</math> Jahren wurde zu Screening anhand der MDRD Formel und für Patienten im Alter von <math>&lt; 18</math> Jahren zu Screening anhand der Schwartz Bedside Formel bestimmt (42, 43). Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Analyse erfolgte in der Studie ILLUMINATE-A auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben. Die Veränderung der eGFR (in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche) zu Monat 6 im Vergleich zur Baseline wurde mittels eines MMRM modelliert und tabellarisch anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl/Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%))</li> <li>- MW (SD)</li> <li>- Veränderung des LS-MW (SEM), 95 %-KI</li> <li>- Differenz der LS-MW-Veränderung (Lumasiran – Placebo), 95 %-KI, p-Wert</li> <li>- Hedges'g, 95 %-KI</li> </ul> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (6, 13, 14)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Nierenfunktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)</b>						
Veränderung der Nierenfunktion	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (6, 13, 14) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Innerhalb der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Studienphase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben und damit der ITT-Population entspricht. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Die Veränderung der Nierenfunktion wird anhand der objektiven, validierten und standardmäßig durchgeführten Methodik zur Ermittlung der eGFR bestimmt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der Nierenfunktion als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Veränderung der Nierenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse

Studie <b>ILLUMINATE-A</b>	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	26/26 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	78,95 (26,83)	82,97 (25,55)
<b>Woche 2</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>a</sup>	73,82 (25,91)	76,59 (22,96)
<b>Monat 1</b>		
n/N (%)	12/13 (92,3)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	72,95 (23,03)	78,74 (24,45)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-5,34 (3,12) [-11,68; 0,99]	-2,11 (2,21) [-6,59; 2,37]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b,c</sup>	3,23 (3,82) [-4,53; 10,99]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,26 [-0,43; 0,95]	
<b>Monat 2</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	73,83 (24,62)	79,34 (29,51)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-5,77 (4,33) [-14,56; 3,02]	-1,98 (3,12) [-8,32; 4,35]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b,c</sup>	3,79 (5,33) [-7,04; 14,62]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,22 [-0,46; 0,89]	
<b>Monat 3</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	75,98 (23,77)	80,92 (27,30)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-2,90 (3,46) [-9,94; 4,14]	0,05 (2,49) [-5,03; 5,12]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b,c</sup>	2,95 (4,26) [-5,73; 11,62]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,20 [-0,47; 0,87]	

Studie <b>ILLUMINATE-A</b>	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Monat 4</b>		
n/N (%)	12/13 (92,3)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	74,48 (24,70)	77,29 (21,08)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-3,82 (3,11) [-10,11; 2,48]	-2,99 (2,21) [-7,48; 1,50]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b,c</sup>	0,83 (3,81) [-6,90; 8,55]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,02 [-0,67; 0,71]	
<b>Monat 5</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	74,51 (24,79)	75,17 (19,47)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-5,01 (3,62) [-12,36; 2,35]	-4,75 (2,61) [-10,05; 0,54]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b,c</sup>	0,25 (4,46) [-8,81; 9,31]	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,02 [-0,69; 0,65]	
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	13/13 (100,0)	25/26 (96,2)
MW (SD) <sup>a</sup>	78,83 (29,98)	78,53 (22,57)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-1,33 (3,59) [-8,64; 5,98]	-1,75 (2,59) [-7,02; 3,51]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>b,c</sup>	-0,42 (4,43) [-9,43; 8,58] p = 0,9248	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,07 [-0,74; 0,60]	
Quelle: (3, 6)		
a: Die eGFR wird anhand des Kreatininwertes im Blut bestimmt und in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Körperoberfläche angegeben.		
b: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Behandlung des Kontrollarms) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.		
c: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Eine Differenz der LS-MW-Veränderung im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die eGFR, welche direkten Aufschluss über die Nierenfunktion der Studienteilnehmer gibt, betrug zur Baseline 82,97 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (SD: 25,55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) im Lumasiran-Arm und 78,95 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (SD: 26,83 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) im Kontrollarm. Nach sechs Monaten blieb die Nierenfunktion in beiden Studienarmen weitgehend konstant (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -0,42 [-9,43; 8,58], p-Wert: 0,9248, Hedges' g [95 %-KI]: -0,07 [-0,74; 0,60]).

*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.*

Im betrachteten Anwendungsgebiet, der Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen, liegen als bewertungsrelevante Studien zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lumasiran die RCT-Studie ILLUMINATE-A und die einarmige Studie ILLUMINATE-B vor. Diese Studien sind bezüglich ihrer Methodik und der untersuchten Studienpopulation als heterogen einzustufen. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien im Rahmen einer Meta-Analyse war folglich nicht geeignet und wurde nicht durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.2.6 Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS wurde in der Studie ILLUMINATE-A binnen 60 Tagen vor der ersten Dosis sowie zu Monat 6 erhoben. Dabei schätzten die Studienteilnehmer selbst ihren allgemeinen Gesundheitszustand ein und dokumentierten ihre Einschätzung mithilfe einer vertikalen Skala, die von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) reicht. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert zeigt somit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes an. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Analyse erfolgte in der Studie ILLUMINATE-A auf Basis des FAS, welches alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben. Die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS zu Monat 6 im Vergleich zur Baseline wurde mittels eines MMRM modelliert und tabellarisch anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl/Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%))</li> <li>- MW (SD)</li> <li>- Veränderung des LS-MW (SEM), 95 %-KI</li> <li>- Differenz der LS-MW-Veränderung (Lumasiran – Placebo), 95 %-KI, p-Wert</li> <li>- Hedges'g, 95 %-KI</li> </ul> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (6, 13, 14)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)</b>						
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (6, 13, 14) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Innerhalb der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Studienphase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer, die ihren allgemeinen Gesundheitszustand selbst einschätzen, als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben und damit der ITT-Population entspricht. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS als niedrig einzustufen.



Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse

Studie <b>ILLUMINATE-A</b>	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	12/13 (92,3)	24/26 (92,3)
MW (SD) <sup>a</sup>	83,9 (15,97)	83,3 (17,96)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	11/13 (84,6)	23/26 (88,5)
MW (SD) <sup>a</sup>	83,2 (15,59)	87,4 (11,46)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-0,9 (3,44) [-7,9; 6,1]	3,9 (2,37) [-0,9; 8,8]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>b,c</sup>	4,8 (4,18) [-3,7; 13,3] p = 0,2573	
Hedges' g [95 %-KI]	0,37 [-0,36; 1,09]	
Quelle: (3, 7)		
a: Deskriptive Angabe des durch den Patienten selbst geschätzten allgemeinen Gesundheitszustandes auf der EQ-5D VAS.		
b: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Behandlung des Kontrollarms) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.		
c: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Eine Differenz im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der mittlere Wert der EQ-5D VAS, welcher Aufschluss über den von den Studienteilnehmern berichteten allgemeinen Gesundheitszustand gibt, lag zur Baseline bei 83,3 Punkten (SD: 15,97 Punkte) im Lumasiran-Arm und 83,9 Punkten (SD: 17,96 Punkte) im Kontrollarm. Zu Monat 6 verbesserten sich die Werte der EQ-5D VAS im Lumasiran-Arm mit 87,4 Punkten (SD: 11,46 Punkte) leicht, blieben mit 83,2 Punkten (SD: 15,59 Punkte) im Kontrollarm jedoch konstant (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 4,8 [-3,7; 13,3], p-Wert: 0,2573, Hedges' g [95 %-KI]: 0,37 [-0,36; 1,09]).

*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.*

Im betrachteten Anwendungsgebiet, der Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen, liegen als bewertungsrelevante Studien zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lumasiran die RCT-Studie ILLUMINATE-A und die einarmige Studie ILLUMINATE-B vor. Diese Studien sind bezüglich ihrer Methodik und der untersuchten Studienpopulation als heterogen einzustufen. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien im Rahmen einer Meta-Analyse war folglich nicht geeignet und wurde nicht durchgeführt.

### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### 4.3.1.3.1.3.1 Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung der Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Die Untersuchung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Studienteilnehmern in einem Alter von <math>\geq 18</math> Jahren erfolgte anhand des validierten Fragebogens KDQOL™-36 v.1.0 (63, 68, 69). Dieser besteht aus zwei Subskalen des generischen Fragebogens SF-12 sowie drei krankheitsspezifischen Subskalen zur Erfassung der Nierenerkrankung (62, 63):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Physische Subskala des SF-12 (PCS)</li> <li>- Mentale Subskala des SF-12 (MCS)</li> <li>- Krankheitslast der Nierenerkrankung</li> <li>- Symptome und Probleme der Nierenerkrankung</li> <li>- Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben</li> </ul> <p>Für die Auswertung wurden die Antworten jeder Subskala in Scores überführt und ausgewertet (65). Die Auswertung des Fragebogens, Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Analysen der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand des validierten Fragebogens KDQOL™-36 v.1.0. erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten des FAS, die <math>\geq 18</math> Jahre alt waren. Bei der Auswertung werden die Ergebnisse zusätzlich für alle Subskalen dargestellt.</p> <p>Für jede Subskala wurde die Veränderung zu Monat 6 im Vergleich zur Baseline mittels eines MMRM ausgewertet und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl/Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%))</li> <li>- MW (SD)</li> <li>- Veränderung des LS-MW (SEM), 95 %-KI</li> <li>- Differenz der LS-MW-Veränderung (Lumasiran – Placebo), 95 %-KI, p-Wert</li> </ul> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (6, 13, 14)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)</b>						
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (6, 13, 14) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Innerhalb der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Studienphase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis der Patienten des FAS, die  $\geq 18$  Jahre alt waren und eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben. Der KDQOL™-36 v.1.0 ist ein objektives und validiertes Standardinstrument, zur Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit Nierenerkrankungen (63, 68, 69). In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0 als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse

Studie <b>ILLUMINATE-A</b>	Placebo (N = 5) <sup>a</sup>	Lumasiran (N = 12) <sup>a</sup>
<b>PCS des SF-12</b>		
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	5/5 (100,0)	11/12 (91,7)
MW (SD) <sup>b</sup>	52,21 (8,16)	50,37 (6,29)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	5/5 (100,0)	12/12 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	53,30 (7,21)	48,62 (10,52)
LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	1,1 (3,49) [-6,4; 8,6]	-1,9 (2,34) [-7,0; 3,1]
Differenz der LS-MW-Veränderung <sup>b</sup> (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	-3,0 (4,22) [-12,1; 6,1] p = 0,4853	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,40 [-1,46; 0,67]	
<b>MCS des SF-12</b>		
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	5/5 (100,0)	11/12 (91,7)
MW (SD) <sup>b</sup>	55,99 (3,83)	52,27 (12,11)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	5/5 (100,0)	12/12 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	50,55 (9,04)	53,24 (8,60)
LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-3,9 (3,68) [-11,9; 4,0]	-0,2 (2,47) [-5,5; 5,1]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	3,7 (4,46) [-5,9; 13,3] p = 0,4211	
Hedges' g [95 %-KI]	0,59 [-0,50; 1,66]	
<b>Krankheitslast der Nierenerkrankung</b>		
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	5/5 (100,0)	12/12 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	68,75 (33,07)	65,10 (23,76)

<b>Studie ILLUMINATE-A</b>	<b>Placebo (N = 5)<sup>a</sup></b>	<b>Lumasiran (N = 12)<sup>a</sup></b>
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	5/5 (100,0)	12/12 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	71,25 (31,75)	71,88 (27,37)
LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-3,0 (8,99) [-16,2; 22,3]	6,5 (5,80) [-5,9; 19,0]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	3,5 (10,71) [-19,5; 26,5] p = 0,7478	
Hedges' g [95 %-KI]	0,21 [-0,84; 1,25]	
<b>Symptome und Probleme der Nierenerkrankung</b>		
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	5/5 (100,0)	12/12 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	88,64 (11,02)	76,52 (29,89)
<b>Monate 6</b>		
n/N (%)	5/5 (100,0)	12/12 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	90,45 (16,42)	87,31 (17,86)
LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	8,4 (7,71) [-8,2; 24,9]	8,1 (4,93) [-2,5; 18,6]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	-0,3 (9,24) [-20,1; 19,5] p = 0,9742	
Hedges' g [95 %-KI]	0,35 [-0,71; 1,39]	
<b>Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben</b>		
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	5/5 (100,0)	11/12 (91,7)
MW (SD) <sup>a</sup>	93,13 (7,13)	84,09 (16,50)
<b>Monate 6</b>		
n/N (%)	5/5 (100,0)	12/12 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	88,75 (16,92)	87,50 (15,48)
LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-3,7 (4,66) [-13,8; 6,3]	2,3 (3,09) [-4,4; 8,9]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	6,0 (5,70) [-6,3; 18,3] p = 0,3110	
Hedges' g [95 %-KI]	0,70 [-0,40; 1,78]	
Quelle: (3, 7)		
a: Die Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten des FAS, die $\geq 18$ Jahre alt waren.		
b: Deskriptive Angabe des durch den Patienten selbst geschätzten Scores in der jeweiligen Subskala.		

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 5) <sup>a</sup>	Lumasiran (N = 12) <sup>a</sup>
<p>c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Placebo) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.</p> <p>d: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Eine Differenz im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Anhand der Ergebnisse des KDQOL zeigt sich zu Monat 6 gegenüber der Baseline in beiden Behandlungsarmen eine krankheitsbezogene Lebensqualität von konstantem Niveau. Dies trifft sowohl auf die physische und mentale Subskala des generischen Fragebogens SF-12 (PCS: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -3,0 [-12,1; 6,1], p-Wert: 0,4853, Hedges' g [95 %-KI]: -0,40 [-1,46; 0,67]; MCS: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 3,7 [-5,9; 13,3], p-Wert: 0,4211, Hedges' g [95 %-KI]: 0,59 [-0,50; 1,66]), sowie auch auf die drei krankheitsspezifischen Subskalen zur Erfassung der Nierenerkrankung mithilfe der Krankheitslast der Nierenerkrankung, Symptome und Probleme der Nierenerkrankung, Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben zu (Krankheitslast der Nierenerkrankung: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 3,5 [-19,5; 26,5], p-Wert: 0,7478, Hedges' g [95 %-KI]: 0,21 [-0,84; 1,25]; Symptome und Probleme der Nierenerkrankung: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -0,3 [-20,1; 19,5], p-Wert: 0,9742, Hedges' g [95 %-KI]: 0,35 [-0,71; 1,39]; Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 6,0 [-6,3; 18,3], p-Wert: 0,3110, Hedges' g [95 %-KI]: 0,70 [-0,40; 1,78]).

*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.*

Im betrachteten Anwendungsgebiet, der Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen, liegen als bewertungsrelevante Studien zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lumasiran die RCT-Studie ILLUMINATE-A und die einarmige Studie ILLUMINATE-B vor. Diese Studien sind bezüglich ihrer Methodik und der untersuchten Studienpopulation als heterogen einzustufen. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien im Rahmen einer Meta-Analyse war folglich nicht geeignet und wurde nicht durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.3.2 Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung der Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Die krankheitsspezifische Lebensqualität der Studienteilnehmer in einem Alter von &lt; 18 Jahren wurde anhand der PedsQL Generic Core Scale v4.0 in Kombination mit dem PedsQL End Stage Renal Disease Module v3.0 erhoben. Die PedsQL Generic Core Scale v4.0 ist ein generisches Messinstrument zur Beurteilung der krankheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit akuten und chronischen Erkrankungen anhand von insgesamt 23 Items. Inhaltlich erfasst diese Skala die Probleme der Patienten im körperlichen, emotionalen, sozialen und schulischen Bereich (70).</p> <p>Das PedsQL End Stage Renal Disease Module v3.0 ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der Lebensqualität bei chronischer Nierenerkrankung. Es adressiert anhand von insgesamt 34 Items verschiedene mit der Nierenkrankheit assoziierte Problemkomplexe.</p> <p>Für die Auswertung der Fragebogen wurden die Antworten der Studienteilnehmer, welche die Einschätzung der Ausprägung ihrer Problematiken widerspiegeln, in verschiedene Scores transformiert und ausgewertet. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Analyse der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand des PedsQL Generic Core Scale v4.0 und des PedsQL End Stage Renal Disease Module v3.0 erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten des FAS, die &lt; 18 Jahre alt waren. Bei der Auswertung werden die Ergebnisse zusätzlich für alle Subskalen dargestellt.</p> <p>Für jede Subskala wurde die Veränderung zu Monat 6 im Vergleich zur Baseline mittels eines MMRM ausgewertet und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der analysierten Studienteilnehmer (n)</li> <li>- MW (SD)</li> <li>- Veränderung des LS-MW (SEM), 95 %-KI</li> <li>- Differenz der LS-MW-Veränderung (Lumasiran – Placebo), 95 %-KI, p-Wert</li> <li>- Hedges' g, 95 %-KI</li> </ul> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (6, 13, 14) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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



Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)</b>						
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (6, 13, 14) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Innerhalb der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Studienphase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis der Patienten des FAS, die < 18 Jahre alt waren und eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Behandlung des Kontrollarms) erhalten haben. Der PedsQL ist ein objektives und validiertes Standardinstrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (70, 77-79). In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 8) <sup>a</sup>	Lumasiran (N = 14) <sup>a</sup>
<b>Probleme mit Gesundheit und Aktivitäten</b>		
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	7/8 (87,5)	13/14 (92,9)
MW (SD) <sup>b</sup>	84,82 (21,91)	85,18 (20,48)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	8/8 (100,0)	12/14 (85,7)
MW (SD) <sup>b</sup>	91,02 (13,92)	84,38 (19,49)
LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	9,3 (4,12) [0,5; 18,1]	-1,7 (3,28) [-8,7; 5,3]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	-11,0 (5,26) [22,2; 0,2] p = 0,0543	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,84 [-1,82; 0,16]	
<b>Probleme mit Stimmungen/Gefühlen</b>		
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	7/8 (87,5)	13/14 (92,9)
MW (SD) <sup>b</sup>	85,0 (17,56)	68,5 (22,40)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	8/8 (100,0)	12/14 (85,7)
MW (SD) <sup>b</sup>	86,9 (17,92)	83,3 (17,62)
LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	9,8 (4,49) [0,3; 19,4]	9,9 (3,43) [2,6; 17,2]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	0,1 (5,78) [-12,3; 12,4] p = 0,9925	
Hedges' g [95 %-KI]	0,42 [-0,55; 1,37]	
<b>Probleme im Umgang mit Anderen</b>		
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	7/8 (87,5)	13/14 (92,9)
MW (SD) <sup>b</sup>	92,9 (14,96)	82,3 (21,08)

<b>Studie</b> <b>ILLUMINATE-A</b>	<b>Placebo</b> <b>(N = 8)<sup>a</sup></b>	<b>Lumasiran</b> <b>(N = 14)<sup>a</sup></b>
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	8/8 (100,0)	12/14 (85,7)
MW (SD) <sup>b</sup>	90,0 (14,14)	91,3 (12,64)
LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	4,4 (4,56) [-5,3; 14,1]	5,0 (3,52) [-2,5; 12,5]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	0,6 (5,81) [-11,8; 13,0] 0,9219	
Hedges' g [95 %-KI]	0,38 [-0,58; 1,33]	
<b>Probleme in der Schule</b>		
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	7/8 (87,5)	13/14 (92,9)
MW (SD) <sup>b</sup>	86,4 (9,45)	68,1 (27,27)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	8/8 (100,0)	12/14 (85,7)
MW (SD) <sup>b</sup>	83,1 (11,32)	67,9 (23,50)
LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	4,0 (6,76) [-10,4; 18,4]	-4,6 (5,32) [-16,0; 6,7]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	-8,6 (8,97) [27,7; 10,5] p = 0,3538	
Hedges' g [95 %-KI]	0,08 [-0,87; 1,03]	
<b>Gesamtscore</b>		
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	7/8 (87,5)	13/14 (92,9)
MW (SD) <sup>b</sup>	86,96 (14,92)	77,17 (18,66)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	8/8 (100,0)	12/14 (85,7)
MW (SD) <sup>a</sup>	88,18 (12,58)	82,07 (15,98)
LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	6,4 (3,64) [-1,4; 14,1]	2,0 (2,85) [-4,0; 8,1]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	-4,3 (4,69) [-14,3; 5,7] p = 0,3690	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,09 [-1,03; 0,86]	

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 8) <sup>a</sup>	Lumasiran (N = 14) <sup>a</sup>
<b>Gesamtscore psychosoziale Gesundheit</b>		
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	7/8 (87,5)	13/14 (92,9)
MW (SD) <sup>b</sup>	88,10 (11,56)	72,95 (21,74)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	8/8 (100,0)	12/14 (85,7)
MW (SD) <sup>b</sup>	86,67 (12,31)	80,83 (15,69)
LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	6,1 (4,28) [-3,1; 15,2]	3,4 (3,29) [-3,6; 10,4]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	-2,7 (5,57) [-14,5; 9,2] p = 0,6382	
Hedges' g [95 %-KI]	0,32 [-0,64; 1,27]	
<b>ESRD Gesamtscore</b>		
<b>Baseline</b>		
n/N (%)	7/8 (87,5)	10/14 (71,4)
MW (SD) <sup>b</sup>	91,7 (6,35)	76,8 (11,63)
<b>Monat 6</b>		
n/N (%)	6/8 (75,0)	10/14 (71,4)
MW (SD) <sup>b</sup>	88,2 (9,94)	83,8 (16,01)
LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-3,0 (4,33) [-12,5; 6,5]	5,8 (3,78) [-2,5; 14,1]
Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c,d</sup>	8,8 (6,35) [-5,2; 22,8] p = 0,1949	
Hedges' g [95 %-KI]	0,78 [-0,34; 1,86]	
Quelle: (3, 7)		
a: Die Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten des FAS, die < 18 Jahre alt waren.		
b: Deskriptive Angabe des durch den Patienten selbst geschätzten Scores in den jeweiligen Items.		
c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Behandlung des Kontrollarms) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.		
d: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Eine Differenz im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL bleibt in den körperlichen, emotionalen, sozialen und schulischen Bereichen zu Monat 6 gegenüber der Baseline in beiden Behandlungsarmen auf einem konstantem Niveau (Gesamtscore: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -4,3 [-14,3; 5,7], p-Wert: 0,3690, Hedges' g [95 %-KI]: -0,09 [-1,03; 0,86]; Gesamtscore psychosoziale Gesundheit: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -2,7 [-14,5; 9,2], p-Wert: 0,6382, Hedges' g [95 %-KI]: 0,32 [-0,64; 1,27]; ESRD Gesamtscore: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 8,8,7 [-5,2; 22,8], p-Wert: 0,1949, Hedges' g [95 %-KI]: 0,78 [-0,34; 1,86]).

*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.*

Im betrachteten Anwendungsgebiet, der Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen, liegen als bewertungsrelevante Studien zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lumasiran die RCT-Studie ILLUMINATE-A und die einarmige Studie ILLUMINATE-B vor. Diese Studien sind bezüglich ihrer Methodik und der untersuchten Studienpopulation als heterogen einzustufen. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien im Rahmen einer Meta-Analyse war folglich nicht geeignet und wurde nicht durchgeführt.

#### 4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen

##### 4.3.1.3.1.4.1 Auftreten von unerwünschten Ereignissen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Auftreten von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Das Auftreten von UE wurde über die gesamte Behandlungsdauer hinweg dokumentiert. Zur Erhebung der Nebenwirkungen wurden nicht schwerwiegende UE vom Zeitpunkt der ersten Dosierung bis zum Studienende und SUE bereits ab Einreichung der Einverständniserklärung bis zu Studienende erhoben und gemäß MedDRA Version 21.1 auf SOC- und PT-Ebene kodiert. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der Safety-Population. Diese umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse der Patienten erfolgte unter Berücksichtigung der erhaltenen Behandlung.</p> <p>Folgende UE wurden dokumentiert und analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate UE, SUE, UE milden/moderaten/schweren Grades, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation/zum Abbruch der Studie/zum Tod geführt haben, UE von besonderem Interesse</li> </ul> <p>Gemäß der Studiendokumente waren milde, moderate und schwere UE wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Milde UE: Asymptomatische oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention angezeigt</li> <li>• Moderate UE: Minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention angezeigt; Beeinträchtigung von altersgerechten, alltäglichen Aktivitäten (z. B. Zubereitung von Mahlzeiten, Erledigung von Einkäufen, etc.)</li> <li>• Schwere UE: Schwere oder medizinisch signifikante, aber nicht unmittelbar lebensbedrohliche Symptome; Hospitalisierung oder längere Krankenhausaufenthalte angezeigt; beeinträchtigend, Einschränkung der Selbstversorgung und alltäglicher Aktivitäten (z. B. Baden, An- und Ausziehen; Toilettengang, etc.); ODER lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention angezeigt; ODER tödlich aufgrund von UE</li> </ul> <p>Zudem wurden die UE wie folgt nach SOC und PT ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedliche UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind <sup>a</sup></li> </ul>

<p>Für die Analyse der Nebenwirkungen wurden im Zeitraum Monate 1-6 folgende statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl/Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%))</li> <li>- OR, 95 %-KI, p-Wert</li> <li>- RR, 95 %-KI, p-Wert</li> <li>- RD, 95 %-KI, p-Wert</li> </ul> <p>RR, OR und die korrespondierenden p-Werte wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt. Der p-Wert zur RD wurde anhand eines GLM mit der Behandlung als Kovariate berechnet.</p>
<p>Quelle: (6, 13, 14)</p> <p>a: Gemäß G-BA-Vorgabe sollen zudem für schwere UE und SUE jene Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, auf SOC- und PT-Ebene ausgewertet werden. Da in der Studie ILLUMINATE-A weder schwere UE noch SUE aufgetreten sind wurde dies nicht durchgeführt. Darüberhinaus sollten gemäß G-BA-Vorgabe für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad jene Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, auf SOC- und PT-Ebene ausgewertet werden. Auch diese Analyse wurde nicht durchgeführt, da sie aufgrund der geringen Patientenzahlen in der Studie ILLUMINATE-A bereits durch die Analyse aller UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, abgedeckt ist.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Auftreten von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)</b>						
Auftreten von UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (6, 13, 14)						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Innerhalb der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Studienphase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis der Safety-Population, welche alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und somit insgesamt der ITT-Population entspricht. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Auftreten von unerwünschten Ereignissen als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Auftreten von unerwünschten Ereignissen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Auftreten von unerwünschten Ereignissen – Übersicht der Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Binäre Analyse

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>Jegliche UE</b>		
n/N (%)	9/13 (69,2)	22/26 (84,6)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	1,22 [0,82; 1,82]; p = 0,2682	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	2,44 [0,50; 11,96]; p = 0,4023	
RD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	0,15 [-0,13; 0,43]; p = 0,2739	
<b>UE milden Grades</b>		
n/N (%)	8/13 (61,5)	20/26 (76,9)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	1,25 [0,77; 2,02]; p = 0,3205	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	2,08 [0,49; 8,82]; p = 0,4528	
RD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	0,15 [-0,16; 0,47]; p = 0,3270	
<b>UE moderaten Grades</b>		
n/N (%)	2/13 (15,4)	7/26 (26,9)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	1,75 [0,42; 7,27]; p = 0,4261	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	2,03 [0,36; 11,52]; p = 0,6893	
RD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	0,12 [-0,18; 0,41]; p = 0,4335	



<b>Studie</b> <b>ILLUMINATE-A</b>	<b>Placebo</b> <b>(N = 13)</b>	<b>Lumasiran</b> <b>(N = 26)</b>
<b>UE schweren Grades</b>		
n/N (%)	0/12 (0,0)	0/26 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	n. e.	
<b>SUE</b>		
n/N (%)	0/12 (0,0)	0/26 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	n. e.	
<b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben</b>		
n/N (%)	0/12 (0,0)	1/26 (3,8)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	0,04 [-0,07; 0,15]; p = 0,4868	
<b>UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben</b>		
n/N (%)	0/12 (0,0)	0/26 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	n. e.	
<b>UE, die zum Tod geführt haben</b>		
n/N (%)	0/12 (0,0)	0/26 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	n. e.	
<b>Jegliche UE von besonderem Interesse</b>		
n/N (%)	0/12 (0,0)	0/26 (0,0)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	n. e.	
Quelle: (7) Studienteilnehmer, die mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Kategorie aufwiesen, wurden in dieser Kategorie nur einmal unter Berücksichtigung des höchsten Schweregrades gewertet. a: RR, OR und die korrespondierenden p-Werte wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt. b: Der p-Wert zur RD wurde anhand eines GLM mit der Behandlung als Kovariate berechnet.		

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Während der sechsmonatigen, doppelt verblindeten Studienphase der Studie ILLUMINATE-A wiesen 84,6 % der Studienteilnehmer im Lumasiran-Arm und 62,9 % der Studienteilnehmer im Kontrollarm mindestens ein UE auf, wobei dies ausschließlich UE milden oder moderaten Schweregrades waren (Lumasiran vs. Placebo: milde UE 57,7 % vs. 53,8 %, moderate UE 26,9 % vs. 15,4 %). Schwere UE, SUE oder UE, die zum Studienabbruch bzw. Tod geführt haben, traten in keinem der Behandlungsarme auf. Lediglich ein Studienteilnehmer im Lumasiran-Arm (3,8 %) entwickelte UE, die zum Abbruch der Behandlung geführt haben. Bei diesem Patienten traten bereits etwa sechs Stunden nach Erhalt der zweiten Dosis Lumasiran Fatigue und Aufmerksamkeitsstörungen moderaten Schweregrades auf. Folglich erhielt der Studienteilnehmer zu Monat 2 keine weitere Dosis. Die UE klangen ab und der Studienteilnehmer führte die Behandlung mit Lumasiran zu Monat 3 fort. Danach zeigte der Studienteilnehmer Fatigue und Aufmerksamkeitsstörungen milden Schweregrades, die vom Prüfarzt mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurden. Die UE dauerten bis zur Visite zu Monat 6 an, bei welcher der Studienteilnehmer entschied, die Studie aufgrund der UE abzurechnen. Nachfolgend klangen die UE ab und der Studienteilnehmer wurde in Hinblick auf die Sicherheit weiterhin beobachtet.

Zusätzlich zur oben dargestellten Auswertung der Gesamtraten, erfolgte eine Detailanalyse nach SOC und PT für jene UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren, unter Angabe der Anzahl/Häufigkeit der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%)). Effektschätzer wurden hierbei nur berechnet, wenn die Anzahl der Patienten mit Ereignis mindestens zehn betrug.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für das Auftreten von jeglichen UE ( $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Binäre Analyse

Studie ILLUMINATE-A	Placebo (N = 13)	Lumasiran (N = 26)
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
n/N (%)	1/13 (7,7)	4/26 (15,4)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	2,00 [0,25; 16,13]; p = 0,5037	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	2,18 [0,22; 21,79]; p = 0,6478	
RD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	0,08 [-0,16; 0,31]; p = 0,5110	
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
n/N (%)	0 (0,0)	11/26 (42,3)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
RD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>	0,42 [0,14; 0,71]; p = 0,0047	

<b>Studie ILLUMINATE-A</b>	<b>Placebo (N = 13)</b>	<b>Lumasiran (N = 26)</b>
<b>PT Erythem an der Injektionsstelle</b>		
n/N (%)	0 (0,0)	3/26 (11,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	0,12 [-0,07; 0,30]; p = 0,2126	
<b>PT Schmerzen an der Injektionsstelle</b>		
n/N (%)	0 (0,0)	3/26 (11,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	0,12 [-0,07; 0,30]; p = 0,2126	
<b>PT Reaktion an der Injektionsstelle</b>		
n/N (%)	0 (0,0)	6/26 (23,1)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	0,23 [-0,01; 0,47]; p = 0,0621	
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
n/N (%)	5/13 (38,5)	11/26 (42,3)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	1,10 [0,48; 2,50]; p = 0,8203	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	1,17 [0,30; 4,58]; p = 1,0000	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	0,04 [-0,31; 0,39]; p = 0,8237	
<b>PT Rhinitis</b>		
n/N (%)	2/13 (15,4)	2/26 (7,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,50 [0,08; 3,16]; p = 0,4613	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,46 [0,06; 3,69]; p = 0,5891	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	-0,08 [-0,29; 0,14]; p = 0,4686	
<b>PT Infektion der oberen Atemwege</b>		
n/N (%)	2/13 (15,4)	2/26 (7,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,50 [0,08; 3,16]; p = 0,4613	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,46 [0,06; 3,69]; p = 0,5891	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	-0,08 [-0,29; 0,14]; p = 0,4686	
<b>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
n/N (%)	2/13 (15,4)	2/26 (7,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,50 [0,08; 3,16]; p = 0,4613	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,46 [0,06; 3,69]; p = 0,5891	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	-0,08 [-0,29; 0,14]; p = 0,4686	

<b>Studie</b> <b>ILLUMINATE-A</b>	<b>Placebo</b> <b>(N = 13)</b>	<b>Lumasiran</b> <b>(N = 26)</b>
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
n/N (%)	2/13 (15,4)	5/26 (19,2)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	1,25 [0,28; 5,59]; p = 0,7709	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	1,31 [0,22; 7,88]; p = 1,0000	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	0,04 [-0,23; 0,31]; p = 0,7752	
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>		
n/N (%)	3/13 (23,1)	7/26 (26,9)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	1,17 [0,36; 3,79]; p = 0,7980	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	1,23 [0,26; 5,81]; p = 1,0000	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	0,04 [-0,27; 0,35]; p = 0,8018	
<b>PT Kopfschmerz</b>		
n/N (%)	3/13 (23,1)	3/26 (11,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,50 [0,12; 2,14]; p = 0,3527	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,43 [0,07; 2,54]; p = 0,3805	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	-0,12 [-0,37; 0,14]; p = 0,3596	
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
n/N (%)	2/13 (15,4)	2/26 (7,7)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,50 [0,08; 3,16]; p = 0,4613	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	0,46 [0,06; 3,69]; p = 0,5891	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	-0,08 [-0,29; 0,14]; p = 0,4686	
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
n/N (%)	0/13 (0,0)	3/26 (11,5)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
OR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	n. e.	
RD [95 %-KI] ; p-Wert <sup>b</sup>	0,12 [-0,07; 0,30]; p = 0,2126	
<p>Quelle: (7)</p> <p>Studienteilnehmer, die mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Kategorie aufwiesen, wurden in dieser Kategorie nur einmal unter Berücksichtigung des höchsten Schweregrades gewertet.</p> <p>a: RR, OR und die korrespondierenden p-Werte wurden anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt.</p> <p>b: Der p-Wert zur RD wurde anhand eines GLM mit der Behandlung als Kovariate berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Zu den UE, welche bei  $\geq 10\%$  der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm auftraten, zählten insbesondere solche der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie der Haut und des Unterhautgewebes (Tabelle 4-54).

Auf PT-Ebene traten im Lumasiran-Arm folgende UE am häufigsten auf: Reaktion an der Injektionsstelle (23,1 %), Erythem an der Injektionsstelle (11,5 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (11,5 %). Im Kontrollarm trat keines der genannten UE auf.

Im Kontrollarm zeigten sich hingegen am häufigsten UE der folgenden PT: Kopfschmerz (23,1 %), Rhinitis (15,3 %) und Infektion der oberen Atemwege (15,3 %).

Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen auf SOC-Ebene bei Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zuungunsten von Lumasiran identifiziert (RD [95 %-KI]: 0,42 [0,14; 0,71], p-Wert: 0,0047). Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich des Auftretens von UE auf SOC- und PT-Ebene wurden nicht identifiziert.

*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.*

Im betrachteten Anwendungsgebiet, der Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen, liegen als bewertungsrelevante Studien zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lumasiran die RCT-Studie ILLUMINATE-A und die einarmige Studie ILLUMINATE-B vor. Diese Studien sind bezüglich ihrer Methodik und der untersuchten Studienpopulation als heterogen einzustufen. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien im Rahmen einer Meta-Analyse war folglich nicht geeignet und wurde nicht durchgeführt.

#### 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.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- 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.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-55: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. N.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen wurden für die patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der Studie ILLUMINATE-A Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Folgenden werden die hierzu durchgeführten Interaktionstests anhand der p-Interaktionswerte sowie bei Beleg einer Effektmodifikation (p-Interaktionswerte  $\leq 0,05$ ) die jeweilige Subgruppenanalyse im Detail dargestellt. Folgende a priori definierte Subgruppenkategorien wurden dabei berücksichtigt:

- Alter bei Screening: 6 - < 12 Jahre vs. 12 - < 18 Jahre vs.  $\geq 18$  Jahre
- Geschlecht: männlich vs. weiblich
- Abstammung: kaukasisch vs. nicht-kaukasisch
- Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline:  $\leq 1,70$  vs.  $> 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>
- eGFR zur Baseline: < 60 vs.  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen: ja vs. nein
- Einnahme von Pyridoxin zur Baseline: ja vs. nein
- Region 1: Nordamerika (inkl. USA und Kanada) vs. andere (außerhalb von Nordamerika)
- Region 2: Europa vs. andere (außerhalb von Europa)

Die Durchführung von Subgruppenanalysen erfolgte für alle Endpunkte der Nutzendimension Morbidität und Sicherheit auf Basis des FAS. Für den Endpunkt Veränderung des Oxalatspiegels im Urin wurde dabei die primäre Analyse (prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin) herangezogen.

Dabei ist jedoch anzumerken, dass für UE, welche

- zum Abbruch der Studienmedikation (n = 1)
- zum Abbruch der Studie (n = 0) oder
- zum Tod (n = 0)

geführt haben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1), keine p-Interaktionswerte bestimmt werden konnten, da das jeweilige Ereignis nur einmal bzw. gar nicht aufgetreten ist und eine Subgruppenanalyse somit nicht möglich war. In der nachfolgenden Tabelle ist in diesem Fall das Feld entsprechend mit dem Kürzel „n.e.“ (nicht errechenbar und folglich nicht durchgeführt, da methodisch nicht durchführbar) versehen.

Eine Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-56 dargestellt.



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

Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten der Studie ILLUMINATE-A

Endpunkt ILLUMINATE-A	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-Wert)								
	Alter bei Screening <sup>c</sup>	Geschlecht <sup>d</sup>	Abstammung <sup>e</sup>	Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline <sup>f</sup>	eGFR zur Baseline <sup>g</sup>	Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen <sup>h</sup>	Einnahme von Pyridoxin zur Baseline <sup>i</sup>	Region I <sup>j</sup>	Region II <sup>k</sup>
<b>Morbidität</b>									
Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin <sup>a</sup>	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma <sup>b</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
<b>Veränderung der Nephrokalzinose</b>									
Verbesserung der Nephrokalzinose	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Verschlechterung der Nephrokalzinose	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des allgemeinen Gesundheitsstatus gemessen anhand der EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt ILLUMINATE-A	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-Wert)								
	Alter bei Screening <sup>c</sup>	Geschlecht <sup>d</sup>	Abstammung <sup>e</sup>	Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline <sup>f</sup>	eGFR zur Baseline <sup>g</sup>	Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen <sup>h</sup>	Einnahme von Pyridoxin zur Baseline <sup>i</sup>	Region I <sup>j</sup>	Region II <sup>k</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
<b>Veränderungen der nierenspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36</b>									
Veränderung der PCS des SF-12	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Veränderung der MCS des SF-12	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Veränderung der Krankheitslast der Nierenerkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Veränderung der Symptome und Probleme der Nierenerkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Veränderung der Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>Veränderungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQoL</b>									
Veränderung des Gesamtscores	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Veränderung der Probleme mit Gesundheit und Aktivitäten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Veränderung der Probleme mit Stimmung/Gefühlen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Endpunkt ILLUMINATE-A	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-Wert)								
	Alter bei Screening <sup>c</sup>	Geschlecht <sup>d</sup>	Abstammung <sup>e</sup>	Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline <sup>f</sup>	eGFR zur Baseline <sup>g</sup>	Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen <sup>h</sup>	Einnahme von Pyridoxin zur Baseline <sup>i</sup>	Region I <sup>j</sup>	Region II <sup>k</sup>
Veränderung der Probleme im Umgang mit anderen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der Probleme in der Schule	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Veränderung der psychosozialen Gesundheit</b>	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Veränderung des ESRD Gesundheit</b>	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Nebenwirkungen</b>									
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>jedlichem UE</b>	●	●	●	○	●	○	○	○	○
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>milden UE</b>	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>moderaten UE</b>	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>schweren UE</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>SUE</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Endpunkt ILLUMINATE-A	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-Wert)								
	Alter bei Screening <sup>c</sup>	Geschlecht <sup>d</sup>	Abstammung <sup>e</sup>	Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline <sup>f</sup>	eGFR zur Baseline <sup>g</sup>	Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen <sup>h</sup>	Einnahme von Pyridoxin zur Baseline <sup>i</sup>	Region I <sup>j</sup>	Region II <sup>k</sup>
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE, die zum Tod geführt haben	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE von besonderem Interesse	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

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

Endpunkt ILLUMINATE-A	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-Wert)								
	Alter bei Screening <sup>c</sup>	Geschlecht <sup>d</sup>	Abstammung <sup>e</sup>	Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline <sup>f</sup>	eGFR zur Baseline <sup>g</sup>	Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen <sup>h</sup>	Einnahme von Pyridoxin zur Baseline <sup>i</sup>	Region I <sup>j</sup>	Region II <sup>k</sup>
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse; - : Subgruppenanalyse nicht durchgeführt da die entsprechenden Ereignisse nicht aufgetreten sind; n.e.: nicht errechenbar da die Anzahl der Ereignisse &lt; 10 betrug und/oder in einem Behandlungsarm nicht aufgetreten sind</p> <p>Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf die Veränderung der Endpunkte von Baseline zu Monat 6.</p> <p>a: Subgruppenanalysen wurden ausschließlich für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Urin (primäre Analyse) durchgeführt.</p> <p>b: Subgruppenanalysen wurden ausschließlich für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma (primäre Analyse) durchgeführt.</p> <p>c: Alter bei Screening: 6 - &lt; 12 Jahre vs. 12 - &lt; 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre</p> <p>d: Abstammung: kaukasisch vs. nicht-kaukasisch</p> <p>e: Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline: ≤ 1,70 vs. &gt; 1,70 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>f: eGFR zu Baseline: &lt; 60 vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>g: Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen: ja vs. nein</p> <p>h: Einnahme von Pyridoxin zur Baseline: ja vs. nein</p> <p>i: Region 1: Nordamerika (inkl. USA und Kanada) vs. andere (außerhalb von Nordamerika)</p> <p>j: Region 2: Europa vs. andere (außerhalb von Europa)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>									

Stellen Sie anschließend in 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: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

In der nachfolgenden Tabelle 4-58 sind die berechneten p-Interaktionsterme zu den Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte der Studie ILLUMINATE-A dargestellt. Liegt der ermittelte p- Interaktionsterm unter 0,05, wird dies gemäß den Angaben des IQWiG Methodenpapiers Version 6.0 als ein Beleg für eine Interaktion betrachtet (88). Liegt ein Beleg vor (in der Tabelle grau hinterlegt), der auf eine Effektmodifikation der Behandlung in Bezug auf den Subgruppen-bildenden Faktor hinweist, wird eine detaillierte Darstellung der entsprechenden Subgruppenanalyse der Endpunktergebnisse vorgenommen.

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

Tabelle 4-58: Übersicht der Ergebnisse zu den berechneten p-Interaktionswerte der Subgruppenanalysen für die Studie ILLUMINATE-A

Endpunkt ILLUMINATE-A	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-value)								
	Alter bei Screening <sup>e</sup>	Geschlecht <sup>d</sup>	Abstammung <sup>e</sup>	Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline <sup>f</sup>	eGFR zur Baseline <sup>g</sup>	Krankheits- geschichte mit Nieren- steinen <sup>h</sup>	Einnahme von Pyridoxin zur Baseline <sup>i</sup>	Region I <sup>j</sup>	Region II <sup>k</sup>
<b>Morbidität</b>									
Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h- Urin <sup>a</sup>	0,1493	0,7910	0,0592	0,2098	0,9791	0,9990	0,0834	<0,001	0,3121
Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma <sup>b</sup>	0,1872	0,4871	0,6167	<0,001	0,0086	0,8871	<0,001	0,0011	0,5074
Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen <sup>k</sup>	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Veränderung der Nephrokalzinose									
Verbesserung der Nephrokalzinose	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Verschlechterung der Nephrokalzinose	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Veränderung der Nierenfunktion	0,4471	0,8830	0,1129	0,0847	0,8606	0,0282	0,0552	0,5254	0,2456
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS	0,5877	0,4459	0,7003	0,9026	0,3463	0,4617	0,7007	0,3681	0,5221
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
Veränderungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36									
Veränderung der PCS des SF-12	n.e.	0,7042	n.e.	0,4644	0,4482	n.e.	0,9373	0,8822	0,7575

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

Endpunkt ILLUMINATE-A	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-value)								
	Alter bei Screening <sup>c</sup>	Geschlecht <sup>d</sup>	Abstammung <sup>e</sup>	Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline <sup>f</sup>	eGFR zur Baseline <sup>g</sup>	Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen <sup>h</sup>	Einnahme von Pyridoxin zur Baseline <sup>i</sup>	Region I <sup>j</sup>	Region II <sup>k</sup>
Veränderung der MCS des SF-12	n.e.	0,8141	n.e.	0,6119	0,5516	n.e.	0,6675	0,7534	0,8088
Veränderung der Krankheitslast der Nierenerkrankung	n.e.	0,5210	n.e.	0,0245	0,9717	n.e.	0,1474	0,4256	0,7604
Veränderung der Symptome und Probleme der Nierenerkrankung	n.e.	0,2107	n.e.	0,5068	0,1214	n.e.	0,8836	0,7985	0,3038
Veränderung der Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben	n.e.	0,9918	n.e.	0,8694	0,1701	n.e.	0,6653	0,4468	0,6032
<b>Veränderungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQoL</b>									
Veränderung des Gesamtscores	0,3017	0,9484	0,6050	0,7881	n.e.	0,3600	0,4855	0,4824	0,9015
Veränderung der Probleme mit Gesundheit und Aktivitäten	0,5592	0,7145	0,7955	0,8168	n.e.	0,2571	0,6193	0,3184	0,6891
Veränderung der Probleme mit Stimmung/Gefühlen	0,2677	0,7350	0,9350	0,3477	n.e.	0,9736	0,9200	0,8589	0,9319
Veränderung der Probleme im Umgang mit anderen	0,6261	0,6052	0,6860	0,9106	n.e.	0,6789	0,6887	0,5919	0,4924
Veränderung der Probleme in der Schule	0,3755	0,3582	0,8860	0,7943	n.e.	0,2624	0,3189	0,5915	0,7314
Veränderung der psychosozialen Gesundheit	0,2676	0,6640	0,7275	0,6634	n.e.	0,4790	0,6917	0,8661	0,9516



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

Endpunkt ILLUMINATE-A	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-value)								
	Alter bei Screening <sup>c</sup>	Geschlecht <sup>d</sup>	Abstammung <sup>e</sup>	Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline <sup>f</sup>	eGFR zur Baseline <sup>g</sup>	Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen <sup>h</sup>	Einnahme von Pyridoxin zur Baseline <sup>i</sup>	Region I <sup>j</sup>	Region II <sup>k</sup>
<b>Veränderung des ESRD Gesundheit</b>	0,6782	n.e.	0,0662	0,6100	n.e.	n.e.	n.e.	0,8132	0,8132
<b>Nebenwirkungen</b>									
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>jeglichem UE</b>	n.e.	0,7676	0,6400	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0,7482	0,9827
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>milden UE</b>	n.e.	0,9748	0,8303	0,5441	n.e.	n.e.	0,5236	0,9320	0,4379
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>moderaten UE</b>	n.e.	0,5629	0,4649	n.e.	0,8868	0,5790	n.e.	n.e.	0,6504
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>schweren UE</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>SUE</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben</b>	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>UE, die zum Tod geführt haben</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Endpunkt ILLUMINATE-A	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-value)								
	Alter bei Screening <sup>c</sup>	Geschlecht <sup>d</sup>	Abstammung <sup>e</sup>	Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline <sup>f</sup>	eGFR zur Baseline <sup>g</sup>	Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen <sup>h</sup>	Einnahme von Pyridoxin zur Baseline <sup>i</sup>	Region I <sup>j</sup>	Region II <sup>k</sup>
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>UE von besonderem Interesse</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamtrate an Studienteilnehmern mit <b>UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“</b>	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

Quelle: (89)

- : Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt, da die entsprechenden Ereignisse nicht aufgetreten sind

n.e.: nicht errechenbar da die Anzahl der Ereignisse < 10 betrug und/oder in einem Behandlungsarm nicht aufgetreten sind.

Mögliche Subgruppeneffekte stetiger Endpunkte wurde mittels des MMRM detektiert, während für solche binärer Endpunkte Cochran-Mantel-Haenszel-Tests herangezogen wurden. Die detaillierte Beschreibung sämtlicher Analysen erfolgt unter Abschnitt 4.2.5.2 und in den Tabellen der Hauptanalysen.

Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf die Veränderung der Endpunkte von Baseline zu Monat 6.

a: Subgruppenanalysen wurden ausschließlich für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Urin (primäre Analyse) durchgeführt.

b: Subgruppenanalysen wurden ausschließlich für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma (primäre Analyse) durchgeführt.

c: Alter bei Screening: 6 - < 12 Jahre vs. 12 - < 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre

d: Abstammung: kaukasisch vs. nicht-kaukasisch

e: Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline: ≤ 1,70 vs. > 1,70 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>

f: eGFR zu Baseline: < 60 vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

g: Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen: ja vs. nein

h: Einnahme von Pyridoxin zur Baseline: ja vs. nein

i: Region 1: Nordamerika (inkl. USA und Kanada) vs. andere (außerhalb von Nordamerika)

j: Region 2: Europa vs. andere (außerhalb von Europa)

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

Endpunkt ILLUMINATE-A	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-value)								
	Alter bei Screening <sup>c</sup>	Geschlecht <sup>d</sup>	Abstammung <sup>e</sup>	Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline <sup>f</sup>	eGFR zur Baseline <sup>g</sup>	Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen <sup>h</sup>	Einnahme von Pyridoxin zur Baseline <sup>i</sup>	Region I <sup>j</sup>	Region II <sup>k</sup>
<p>k: Die Steinereignisrate wurde bestimmt, indem die absolute Anzahl von Steinereignissen durch die absolute Anzahl der Personentage unter Risiko, definiert als Zeit seit der ersten Dosis bis zu dem Ende der doppelblinden Studienphase, dividiert wurde. Zur Berechnung des p-Werts wurde ein generalisiertes lineares Model einer Poisson-Verteilung angewendet (im Falle einer Steinereignisrate ungleich null).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>									

Insgesamt ergeben sich sieben signifikante Interaktionen bei 133 Subgruppenanalysen, was einem Anteil von 5,26 % entspricht. Dieser Anteil von Belegen für eine Effektmodifikation befindet sich innerhalb des zu erwartenden Rahmens, sodass die Ergebnisse darauf hindeuten, dass keine maßgebliche subgruppenspezifische Modifikation der Behandlungseffekte von Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms vorliegt.

Im Folgenden werden detaillierte Subgruppenanalysen für die statistisch signifikanten Interaktionen dargestellt. Alle nicht signifikanten Detailanalysen befinden sich im Anhang 4-G.

### **Belege für eine Effektmodifikation – Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin**

Der Interaktionstest zur Analyse der *Prozentualen Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin* ergab einen Beleg ( $p < 0,001$ ) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region (Nordamerika vs. andere), in welcher sich das Studienzentrum befand (Tabelle 4-58).

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behandlungsarm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%)	Mean (SD) <sup>a</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Region I</b>					
<b>Baseline</b>					
Nordamerika	Lumasiran	11/26 (42,3)	1,82 (0,69)	-	-
	Placebo	2/13 (15,4)	1,66 (0,03)	-	
Andere	Lumasiran	15/26 (57,7)	1,85 (0,54)	-	-
	Placebo	11/13 (84,6)	1,82 (0,75)	-	

Merkmals-Subgruppe	Behandlungs-arm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%)	Mean (SD) <sup>a</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Monat 3</b>					
Nordamerika	Lumasiran	10/26 (38,5)	-54,83 (28,66)	-58,12 (7,714) [75,12; -41,12]	-
	Placebo	2/13 (15,4)	-33,61 (40,23)	-19,79 (9,08) [-39,05; -0,54]	
Andere	Lumasiran	14/26 (53,8)	-70,23 (9,08)	-75,72 (3,99) [-83,91; -67,54]	-
	Placebo	11/13 (84,6)	-19,93 (23,13)	-11,01 (4,12) [-19,44; -2,58]	
<b>Monat 4</b>					
Nordamerika	Lumasiran	10/26 (38,5)	-56,44 (11,99)	-58,65 (3,89) [-67,16; -50,15]	-
	Placebo	2/13 (15,4)	-26,20 (26,80)	-20,33 (6,05) [-33,35; -7,30]	
Andere	Lumasiran	13/26 (50,0)	-64,98 (16,51)	-72,41 (5,01) [-82,70; -62,12]	-
	Placebo	11/13 (84,6)	-19,85 (28,46)	-7,70 (5,13) [-18,21; 2,80]	
<b>Monat 5</b>					
Nordamerika	Lumasiran	11/26 (42,3)	-56,39 (38,27)	-56,01 (9,47) [-76,95; -35,06]	-
	Placebo	2/13 (15,4)	-15,59 (14,74)	-17,68 (10,57) [-40,29; 4,93]	
Andere	Lumasiran	14/26 (53,8)	-63,52 (14,68)	-70,45 (4,13) [-78,92; -61,97]	-
	Placebo	11/13 (84,6)	-14,76 (22,67)	-5,73 (4,29) [-14,51; 3,04]	
<b>Monat 6</b>					
Nordamerika	Lumasiran	11/26 (42,3)	-65,02 (21,39)	-65,98 (5,32) [-77,92; -54,04]	-
	Placebo	2/13 (15,4)	-32,97 (5,48)	-27,66 (7,10) [-42,82; -12,49]	
Andere	Lumasiran	14/26 (53,8)	-68,35 (9,96)	-67,72 (2,94) [-73,73; -61,71]	-
	Placebo	11/13 (84,6)	-2,07 (18,79)	-3,01 (3,13) [-9,39; 3,38]	

Merkmale der Subgruppe	Behandlungsarm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%)	Mean (SD) <sup>a</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Monat 3-6</b>					
Nordamerika	Lumasiran	11/26 (42,3)	-27,09 (11,70)	-59,69 (5,85) [-72,84; -46,54]	-38,33 (5,65) [-51,20; -25,45] p = 0,0001
	Placebo	2/13 (15,4)	-59,04 (23,69)	-21,36 (7,51) [37,40; -5,33]	
Andere	Lumasiran	15/26 (57,7)	-66,30 (10,07)	-71,57 (3,19) [-78,12; -65,03]	-64,71 (3,15) [-71,24; -58,18] p = 5,75 x 10 <sup>-16</sup>
	Placebo	11/13 (84,6)	-14,15 (17,39)	-6,86 (3,37) [-13,76; 0,03]	
<p>Quelle: (7, 89)</p> <p>a: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im 24 h-Urin in mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche.</p> <p>b: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen als fixe Effekte und die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.</p> <p>c: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Der beobachtete Effekt ist in beiden Subgruppen (Nordamerika vs. andere) gleichgerichtet, da Lumasiran in beiden Subgruppen eine im Vergleich zur Behandlung im Kontrollarm bessere Effektivität in der Senkung des Oxalatspiegels im Urin aufwies. Somit ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Lumasiran im Vergleich zu der Behandlung im Kontrollarm durch die Region auszugehen.

### **Belege für eine Effektmodifikation – Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma**

Die Interaktionstests zur Analyse der *Prozentualen Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma* ergab einen Beleg auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline ( $\leq 1,70$  vs.  $> 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>; p-Wert:  $< 0,001$ ), die eGFR zur Baseline ( $< 60$  vs.  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; p-Wert: 0,0086), die Einnahme von Pyridoxin zur Baseline (ja vs. nein; p-Wert:  $< 0,001$ ) und die Region (Nordamerika vs. andere; p-Wert: 0,0011) (Tabelle 4-58).

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behandlungsarm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%) <sup>a</sup>	Mean (SD) <sup>b</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline</b>					
<b>Baseline</b>					
≤ 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	11/23 (47,8)	14,06 (4,64)	-	-
	Placebo	4/10 (40,0)	13,13 (2,40)	-	
> 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	12/23 (52,2)	17,26 (9,52)	-	-
	Placebo	6/10 (60,0)	20,85 (7,24)	-	
<b>Monat 3</b>					
≤ 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	10/23 (43,5)	-28,51 (17,33)	-29,02 (5,10) [-40,32; -17,72]	-
	Placebo	4/10 (40,0)	-15,33 (20,28)	-13,93 (6,28) [-27,60; -0,25]	
> 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	11/23 (47,8)	-43,36 (20,49)	-44,39 (4,32) [-53,45; -35,33]	-
	Placebo	6/10 (60,0)	10,03 (7,39)	12,79 (5,15) [2,10; 23,48]	
<b>Monat 4</b>					
≤ 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	10/23 (43,5)	-40,53 (10,87)	-42,18 (3,85) [-51,57; -32,78]	-
	Placebo	4/10 (40,0)	-31,54 (15,34)	-27,08 (5,31) [-39,35; -14,81]	
> 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	11/23 (47,8)	-52,14 (12,40)	-53,98 (3,66) [-61,73; -46,23]	-
	Placebo	6/10 (60,0)	-1,05 (14,79)	3,20 (4,61) [-6,48; 12,88]	

Merkmals-Subgruppe	Behandlungs-arm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%) <sup>a</sup>	Mean (SD) <sup>b</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Monat 5</b>					
≤ 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	11/23 (47,8)	-32,3 (27,51)	-28,62 (7,09) [-44,42; -12,81]	-
	Placebo	4/10 (40,0)	-3,40 (26,50)	-13,52 (8,06) [-30,59; 3,54]	
> 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	10/23 (43,5)	-44,94 (17,02)	-48,56 (4,12) [-57,21; -39,91]	-
	Placebo	6/10 (60,0)	2,58 (14,43)	8,62 (4,91) [-1,64; 18,88]	
<b>Monat 6</b>					
≤ 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	11/23 (47,8)	-30,62 (26,57)	-26,64 (6,70) [-42,18; -11,10]	-
	Placebo	4/10 (40,0)	-0,60 (22,06)	-11,54 (7,71) [-28,12; 5,03]	
> 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	11/23 (47,8)	-43,21 (17,23)	-40,38 (4,11) [-49,06; -31,69]	-
	Placebo	6/10 (60,0)	21,12 (18,62)	16,81 (4,97) [6,42; 27,19]	
<b>Monat 3-6</b>					
≤ 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	11/23 (47,8)	-34,60 (15,77)	-31,61 (3,38) [-39,18; -24,05]	-15,09 (5,60) [-27,94; -2,25] p = 0,0265
	Placebo	4/10 (40,0)	-12,72 (7,14)	-16,52 (5,04) [-27,54; -5,50]	
> 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	11/23 (47,8)	-46,12 (12,47)	-46,83 (3,04) [-53,33; -40,33]	-57,18 (5,09) [-68,08; -46,28] p = 1,93 x 10 <sup>-8</sup>
	Placebo	6/10 (60,0)	8,17 (10,57)	10,35 (4,11) [1,56; 19,15]	
Quelle: (7, 89)					
a: Die Analysen erfolgten auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Set, welches alle Studienteilnehmer umfasst, die eine Studiendosis erhalten haben und deren Oxalatspiegel im Plasma zur Baseline ≥ 1,5 x LLOQ betrug.					
b: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im Plasma in µmol/l.					
c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Placebo) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.					



Merkmal der Subgruppe	Behandlungs-arm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%) <sup>a</sup>	Mean (SD) <sup>b</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
d: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Der beobachtete Effekt ist in beiden Subgruppen ( $\leq 1,70$  vs.  $> 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>) gleichgerichtet, da Lumasiran in beiden Subgruppen eine im Vergleich zur Behandlung im Kontrollarm bessere Effektivität in der Senkung des Oxalatspiegels im Plasma aufwies. Somit ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Lumasiran im Vergleich zu der Behandlung im Kontrollarm durch den Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline auszugehen.

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behandlungs-arm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%) <sup>a</sup>	Mean (SD) <sup>b</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>eGFR zur Baseline</b>					
<b>Baseline</b>					
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	4/23 (17,4)	27,21 (11,22)	-	-
	Placebo	3/10 (30,0)	21,72 (8,31)	-	
$\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	19/23 (82,6)	13,31 (3,77)	-	-
	Placebo	7/10 (70,0)	16,06 (6,02)	-	

Merkmals-Subgruppe	Behandlungs-arm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%) <sup>a</sup>	Mean (SD) <sup>b</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Monat 3</b>					
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	3/23 (13,0)	-47,07 (14,01)	-50,52 (6,40) [-65,69; -35,34]	-
	Placebo	3/10 (30,0)	11,48 (0,99)	13,36 (6,68) [-3,31; 30,04]	
≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	18/23 (78,3)	-34,49 (20,66)	-35,27 (4,28) [-43,80; -26,75]	-
	Placebo	7/10 (70,0)	-5,08 (20,30)	-2,97 (5,66) [-14,32; 8,39]	
<b>Monat 4</b>					
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	3/23 (13,0)	-48,12 (21,20)	-52,91 (6,25) [-67,70; -38,12]	-
	Placebo	3/10 (30,0)	8,77 (8,25)	10,97 (6,70) [-5,70; 27,65]	
≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	18/23 (78,3)	-46,36 (11,88)	-48,75 (4,28) [-57,27; -40,22]	-
	Placebo	7/10 (70,0)	-22,68 (17,40)	-16,44 (5,66) [-27,79; -5,09]	
<b>Monat 5</b>					
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	4/23 (17,4)	-56,03 (13,96)	-55,57 (5,93) [-70,07; -41,08]	-
	Placebo	3/10 (30,0)	8,91 (17,46)	8,31 (6,67) [-8,44; 25,06]	
≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	17/23 (73,9)	-34,15 (23,56)	-34,94 (4,37) [-43,65; -26,24]	-
	Placebo	7/10 (70,0)	-3,55 (19,57)	-2,64 (5,66) [-14,00; 8,72]	
<b>Monat 6</b>					
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	4/23 (17,4)	-56,54 (15,75)	-48,53 (5,93) [-63,02; -34,03]	-
	Placebo	3/10 (30,0)	26,03 (19,92)	15,35 (6,67) [-1,40; 32,10]	
≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	18/23 (78,3)	-32,55 (22,06)	-30,60 (4,28) [-39,13; -22,08]	-
	Placebo	7/10 (70,0)	6,61 (21,37)	1,70 (5,66) [-9,65; 13,05]	

Merkmal der Subgruppe	Behandlungsarm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%) <sup>a</sup>	Mean (SD) <sup>b</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Monat 3-6</b>					
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	<b>Lumasiran</b>	4/23 (17,4)	-54,73 (17,4)	-51,88 (5,28) [-66,68; -37,08]	-63,88 (8,06) [-86,90; -40,86] p = 0,0018
	<b>Placebo</b>	3/10 (30,0)	13,80 (10,65)	12,00 (5,91) [-5,20; 29,20]	
≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	<b>Lumasiran</b>	18/23 (78,3)	-37,17 (13,26)	-37,39 (2,87) [-43,26; -31,52]	-32,30 (5,54) [-43,63; -20,98] p = 2,34 x 10 <sup>-6</sup>
	<b>Placebo</b>	7/10 (70,0)	-6,18 (10,75)	-5,09 (4,66) [-14,62; 4,44]	
Quelle: (7, 89)					
a: Die Analysen erfolgten auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Set, welches alle Studienteilnehmer umfasst, die eine Studiendosis erhalten haben und deren Oxalatspiegel im Plasma zur Baseline ≥ 1,5 x LLOQ betrug.					
b: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im Plasma in µmol/l.					
c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Placebo) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.					
d: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Der beobachtete Effekt ist in beiden Subgruppen (< 60 vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) gleichgerichtet, da Lumasiran in beiden Subgruppen eine im Vergleich zur Behandlung im Kontrollarm bessere Effektivität in der Senkung des Oxalatspiegels im Plasma aufwies. Somit ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Lumasiran im Vergleich zu der Behandlung im Kontrollarm durch die eGFR zur Baseline auszugehen.

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behandlungs-arm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%) <sup>a</sup>	Mean (SD) <sup>b</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Einnahme von Pyridoxin zur Baseline</b>					
<b>Baseline</b>					
<b>Ja</b>	<b>Lumasiran</b>	12/23 (52,2)	17,58 (9,52)	-	-
	<b>Placebo</b>	6/10 (60,0)	14,02 (2,88)	-	
<b>Nein</b>	<b>Lumasiran</b>	11/23 (47,8)	13,71 (4,35)	-	-
	<b>Placebo</b>	4/10 (40,0)	23,38 (7,55)	-	
<b>Monat 3</b>					
<b>Ja</b>	<b>Lumasiran</b>	10/23 (43,5)	-44,50 (11,53)	-42,10 (4,28) [-51,15; -33,05]	-
	<b>Placebo</b>	6/10 (60,0)	-8,78 (19,49)	-12,72 (4,96) [-23,11; -2,32]	
<b>Nein</b>	<b>Lumasiran</b>	11/23 (47,8)	-28,82 (23,61)	-34,81 (5,66) [-46,82; -22,80]	-
	<b>Placebo</b>	4/10 (40,0)	12,88 (2,92)	29,36 (7,62) [13,51; 45,21]	
<b>Monat 4</b>					
<b>Ja</b>	<b>Lumasiran</b>	10/23 (43,5)	-46,00 (14,11)	-49,93 (4,25) [-59,03; -40,83]	-
	<b>Placebo</b>	6/10 (60,0)	-26,79 (14,89)	-20,54 (4,94) [-30,98; -10,10]	
<b>Nein</b>	<b>Lumasiran</b>	11/23 (47,8)	-47,17 (12,28)	-49,82 (3,46) [-57,25; -42,40]	-
	<b>Placebo</b>	4/10 (40,0)	7,06 (7,55)	14,35 (6,16) [1,09; 27,61]	

Merkmal der Subgruppe	Behandlungsarm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%) <sup>a</sup>	Mean (SD) <sup>b</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Monat 5</b>					
<b>Ja</b>	<b>Lumasiran</b>	11/23 (47,8)	-38,18 (27,56)	-36,73 (5,58) [-48,48; -24,99]	-
	<b>Placebo</b>	6/10 (60,0)	-5,35 (20,80)	-7,35 (6,19) [-20,20; 5,50]	
<b>Nein</b>	<b>Lumasiran</b>	10/23 (43,5)	-38,47 (19,48)	-44,16 (5,19) [-55,08; -33,23]	-
	<b>Placebo</b>	4/10 (40,0)	8,49 (14,28)	20,01 (7,02) [5,28; 34,75]	
<b>Monat 6</b>					
<b>Ja</b>	<b>Lumasiran</b>	11/23 (47,8)	-43,84 (25,03)	-35,88 (5,88) [-48,32; -23,44]	-
	<b>Placebo</b>	6/10 (60,0)	7,44 (23,28)	-6,50 (6,46) [-19,96; 6,96]	
<b>Nein</b>	<b>Lumasiran</b>	11/23 (47,8)	-29,99 (18,92)	-33,80 (4,87) [-44,11; -23,48]	-
	<b>Placebo</b>	4/10 (40,0)	19,92 (20,35)	30,38 (7,05) [15,62; 45,14]	
<b>Monat 3-6</b>					
<b>Ja</b>	<b>Lumasiran</b>	11/23 (47,8)	-44,25 (15,57)	-41,16 (3,12) [-47,84; -34,48]	-29,38 (4,99) [-40,21; -18,56] p = 6,67 x 10 <sup>-5</sup>
	<b>Placebo</b>	6/10 (60,0)	-8,37 (9,92)	-11,78 (4,05) [-20,50; -3,06]	
<b>Nein</b>	<b>Lumasiran</b>	11/23 (47,8)	-36,47 (14,19)	-40,65 (3,77) [-48,66; -32,63]	-64,17 (7,47) [-80,34; -48,00] p = 1,19 x 10 <sup>-6</sup>
	<b>Placebo</b>	4/10 (40,0)	12,09 (9,34)	23,52 (6,27) [10,12; 36,93]	
Quelle: (7, 89)					
a: Die Analysen erfolgten auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Set, welches alle Studienteilnehmer umfasst, die eine Studiendosis erhalten haben und deren Oxalatspiegel im Plasma zur Baseline $\geq 1,5 \times$ LLOQ betrug.					
b: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im Plasma in $\mu\text{mol/l}$ .					
c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Placebo) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.					

Merkmal der Subgruppe	Behandlungs-arm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%) <sup>a</sup>	Mean (SD) <sup>b</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
d: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Der beobachtete Effekt ist in beiden Subgruppen (Einnahme von Pyridoxin zur Baseline ja vs. nein) gleichgerichtet, da Lumasiran in beiden Subgruppen eine im Vergleich zur Behandlung im Kontrollarm bessere Effektivität in der Senkung des Oxalatspiegels im Plasma aufwies. Somit ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Lumasiran im Vergleich zu der Behandlung im Kontrollarm durch die Einnahme von Pyridoxin zur Baseline auszugehen.

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behandlungs-arm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%) <sup>a</sup>	Mean (SD) <sup>b</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Region I</b>					
<b>Baseline</b>					
<b>Nordamerika</b>	<b>Lumasiran</b>	10/23 (43,5)	17,83 (4,94)	-	-
	<b>Placebo</b>	2/10 (20,0)	13,15 (2,90)	-	
<b>Andere</b>	<b>Lumasiran</b>	13/23 (56,5)	14,11 (9,01)	-	-
	<b>Placebo</b>	8/10 (80,0)	18,91 (7,18)	-	

Merkmale der Subgruppe	Behandlungsarm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%) <sup>a</sup>	Mean (SD) <sup>b</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Monat 3</b>					
Nordamerika	Lumasiran	9/23 (39,1)	-28,71 (18,60)	-26,41 (5,95) [-39,87; -12,95]	-
	Placebo	2/10 (20,0)	-3,71 (25,71)	-25,18 (7,88) [-42,08; -8,28]	
Andere	Lumasiran	12/23 (52,2)	-41,97 (19,97)	-44,16 (4,97) [-54,46; -33,86]	-
	Placebo	8/10 (80,0)	0,78 (18,35)	4,45 (5,65) [-7,21; 16,10]	
<b>Monat 4</b>					
Nordamerika	Lumasiran	9/23 (39,1)	-41,13 (13,40)	-40,49 (4,62) [-50,87; -30,11]	-
	Placebo	2/10 (20,0)	-36,11 (18,50)	-39,26 (6,95) [-54,41; -24,12]	
Andere	Lumasiran	12/23 (52,2)	-50,73 (11,28)	-52,74 (4,07) [-61,26; -44,22]	-
	Placebo	8/10 (80,0)	-7,53 (18,44)	-4,13 (4,88) [-14,32; 6,05]	
<b>Monat 5</b>					
Nordamerika	Lumasiran	9/23 (39,1)	-46,51 (13,65)	-42,71 (5,68) [-55,48; -29,93]	-
	Placebo	2/10 (20,0)	-17,87 (34,19)	-41,48 (7,68) [-57,94; -25,02]	
Andere	Lumasiran	12/23 (52,2)	-32,18 (27,74)	-36,72 (5,35) [-47,80; -25,63]	-
	Placebo	8/10 (80,0)	4,70 (13,36)	11,89 (5,99) [-0,44; 24,22]	
<b>Monat 6</b>					
Nordamerika	Lumasiran	10/23 (43,5)	-34,25 (24,67)	-31,24 (5,68) [-44,03; -18,46]	-
	Placebo	2/10 (20,0)	-15,00 (6,69)	-30,01 (7,66) [-46,36; -13,67]	
Andere	Lumasiran	12/23 (52,2)	-39,14 (21,93)	-35,06 (4,86) [-45,22; -24,89]	-
	Placebo	8/10 (80,0)	19,29 (18,51)	13,55 (5,55) [2,03; 25,07]	

Merkmal der Subgruppe	Behandlungsarm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%) <sup>a</sup>	Mean (SD) <sup>b</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>Monat 3-6</b>					
Nordamerika	Lumasiran	10/23 (43,5)	-39,59 (15,11)	-35,21 (3,45) [-43,29; -27,13]	-1,23 (6,30) [-16,13; 13,67] p = 0,85
	Placebo	2/10 (20,0)	-18,17 (0,83)	-33,98 (6,21) [-47,97; -20,00]	
Andere	Lumasiran	12/23 (52,2)	-41,01 (15,69)	-42,17 (3,72) [-49,99; -34,35]	-48,61 (5,92) [-61,10; -36,12] p = 2,55 x 10 <sup>-7</sup>
	Placebo	8/10 (80,0)	4,31 (11,64)	6,44 (4,59) [-3,22; 16,09]	
Quelle: (7, 89)					
a: Die Analysen erfolgten auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Set, welches alle Studienteilnehmer umfasst, die eine Studiendosis erhalten haben und deren Oxalatspiegel im Plasma zur Baseline $\geq 1,5 \times$ LLOQ betrug.					
b: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im Plasma in $\mu\text{mol/l}$ .					
c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Placebo) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.					
d: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Da eine Abnahme der Oxalatwerte einen positiven Behandlungseffekt anzeigt, impliziert eine Differenz der LS-MW-Veränderung im negativen Wertebereich einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Der beobachtete Effekt ist in beiden Subgruppen (Nordamerika vs. andere) gleichgerichtet, da Lumasiran in beiden Subgruppen eine im Vergleich zur Behandlung im Kontrollarm bessere Effektivität in der Senkung des Oxalatspiegels im Plasma aufwies. Somit ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Lumasiran im Vergleich zu der Behandlung im Kontrollarm durch die Region auszugehen.

### **Belege für eine Effektmodifikation – Veränderung der Nierenfunktion**

Der Interaktionstest zur Analyse der *Veränderung der Nierenfunktion* ergab einen Beleg (p-Wert: 0,0282) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen (ja vs. nein) (Tabelle 4-58).



Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der Nierenfunktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Behandlungsarm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%)	Mean (SD) <sup>a</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen</b>					
<b>Baseline</b>					
<b>Ja</b>	<b>Lumasiran</b>	23/26 (88,5)	83,23 (26,53)	-	-
	<b>Placebo</b>	10/13 (76,9)	79,66 (30,58)	-	
<b>Nein</b>	<b>Lumasiran</b>	3/26 (11,5)	80,93 (20,31)	-	-
	<b>Placebo</b>	3/13 (23,1)	76,56 (10,00)	-	
<b>Monat 1</b>					
<b>Ja</b>	<b>Lumasiran</b>	22/26 (84,6)	-3,05 (12,86)	-3,52 (2,64) [-8,80; 1,76]	-
	<b>Placebo</b>	9/13 (69,2)	-3,19 (10,12)	-2,51 (3,59) [-9,75; 4,74]	
<b>Nein</b>	<b>Lumasiran</b>	3/26 (11,5)	5,78 (5,05)	2,98 (3,78) [-5,54; 11,49]	-
	<b>Placebo</b>	3/13 (23,1)	-10,57 (7,45)	-7,78 (3,78) [-16,29; 0,74]	
<b>Monat 2</b>					
<b>Ja</b>	<b>Lumasiran</b>	22/26 (84,6)	-1,48 (18,01)	-2,45 (2,63) [-7,71; 2,81]	-
	<b>Placebo</b>	10/13 (76,9)	-2,72 (11,17)	-1,43 (3,57) [-8,63; 5,77]	
<b>Nein</b>	<b>Lumasiran</b>	3/26 (11,5)	-4,70 (6,87)	-3,65 (3,78) [-12,17; 4,86]	-
	<b>Placebo</b>	3/13 (23,1)	-13,36 (6,95)	-14,41 (3,78) [-22,92; -5,90]	
<b>Monat 3</b>					
<b>Ja</b>	<b>Lumasiran</b>	22/26 (84,6)	-0,40 (14,47)	-1,00 (2,63) [-6,26; 4,26]	-
	<b>Placebo</b>	10/13 (76,9)	-0,45 (8,02)	0,02 (3,57) [-7,15; 7,22]	

Merkmal der Subgruppe	Behandlungsarm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%)	Mean (SD) <sup>a</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
Nein	Lumasiran	3/26 (11,5)	4,29 (6,12)	3,28 (3,78) [-5,23; 11,80]	-
	Placebo	3/13 (23,1)	-8,49 (7,92)	-7,48 (3,78) [-15,99; 1,04]	
<b>Monat 4</b>					
Ja	Lumasiran	22/26 (84,6)	-3,11 (14,50)	-3,12 (2,63) [-8,38; 2,14]	-
	Placebo	10/13 (76,9)	-1,28 (10,03)	-2,10 (3,57) [-9,30; 5,10]	
Nein	Lumasiran	3/26 (11,5)	-1,13 (3,10)	-0,47 (3,93) [-9,17; 8,24]	-
	Placebo	2/13 (15,4)	-12,16 (1,66)	-11,22 (4,10) [-20,18; -2,26]	
<b>Monat 5</b>					
Ja	Lumasiran	22/26 (84,6)	-5,57 (17,03)	-4,96 (2,63) [-10,22; 0,29]	-
	Placebo	10/13 (76,9)	-1,76 (8,26)	-3,95 (3,57) [-11,15; 3,25]	
Nein	Lumasiran	3/26 (11,5)	2,23 (14,32)	-0,13 (3,78) [-8,65; 8,38]	-
	Placebo	3/13 (23,1)	-13,25 (12,57)	-10,89 (3,78) [-19,40; -2,37]	
<b>Monat 6</b>					
Ja	Lumasiran	22/26 (84,6)	-0,90 (15,40)	-0,56 (2,63) [-5,82; 4,69]	-1,02 (3,93) [-9,06; 7,02] p = 0,7975
	Placebo	10/13 (76,9)	2,04 (7,21)	0,45 (3,57) [-6,75; 7,65]	
Nein	Lumasiran	3/26 (11,5)	-7,02 (3,42)	-3,13 (3,78) [-11,64; 5,39]	10,76 (3,94) [-2,13; 23,64] p = 0,0757
	Placebo	3/13 (23,1)	-9,99 (4,11)	-13,88 (3,78) [-22,40; -5,37]	
Quelle: (7, 89)					
a: Die eGFR wird anhand des Kreatininwertes im Blut bestimmt und in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Körperoberfläche angegeben.					

Merkmal der Subgruppe	Behandlungsarm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%)	Mean (SD) <sup>a</sup>	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<p>b: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Behandlung des Kontrollarms) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable. Für die Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen wird die Varianz-Kovarianz-Matrix Toeplitz angewendet. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.</p> <p>c: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Eine Differenz der LS-MW-Veränderung im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Der beobachtete Effekt ist in beiden Subgruppen (Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen ja vs. nein) nicht gleichgerichtet. Auf Basis der berechneten Konfidenzintervalle und p-Werte ist dennoch von keiner Modifikation des Behandlungseffektes von Lumasiran im Vergleich zu der Behandlung im Kontrollarm durch die Krankheitsgeschichte mit Nierensteinen auszugehen.

#### **Belege für eine Effektmodifikation – Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36**

Der Interaktionstest zur Analyse der Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36 in der Subskala Krankheitslast der Nierenerkrankung ergab einen Beleg (p-Wert: 0,0245) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline ( $\leq 1,70$  vs.  $> 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>) (Tabelle 4-58).

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL-36 – Veränderung der Krankheitslast der Nierenerkrankung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmals-Subgruppe	Behandlungs-arm	Anteil Studienteilnehmer mit Ereignis in der Subgruppe n/N (%)	Mean (SD)	LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI]	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert
<b>Oxalatspiegel im 24</b>					
<b>Baseline</b>					
≤ 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	8/12 (66,7)	65,6 (22,90)	-	-
	Placebo	2/5 (40,0)	65,6 (48,61)	-	
> 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	4/12 (33,3)	64,1 (29,04)	-	-
	Placebo	3/5 (60,0)	70,8 (31,46)	-	
<b>Monat 6</b>					
≤ 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	8/12 (66,7)	-3,1 (10,02)	-3,1 (4,26) [-13,2; 6,9]	-15,6 (9,52) [-38,1; 6,9] p = 0,1447
	Placebo	2/5 (40,0)	12,5 (17,68)	12,5 (8,51) [-7,6; 32,6]	
> 1,70 mmol/24 h/1,73 m <sup>2</sup>	Lumasiran	4/12 (33,3)	26,6 (27,66)	25,3 (10,04) [-2,5; 53,2]	27,9 (15,41) [-14,9; 70,7] p = 0,1447
	Placebo	3/5 (60,0)	-4,2 (7,22)	-2,5 (11,61) [-34,8; 29,7]	
Quelle: (7, 89)					
a: Die Analysen erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten des FAS, die ≥ 18 Jahre alt waren.					
b: Deskriptive Angabe des durch den Patienten selbst geschätzten Scores in der jeweiligen Subskala.					
c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) sowie die Differenz der LS-MW-Veränderung mit 95 %-KI und p-Wert wurden anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Wert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate, die Visiten und Behandlungen (Lumasiran vs. Placebo) als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Darüber hinaus wurden die Visiten als kategoriale Variable und die Varianz-Kovarianz-Matrix als unstrukturiert angenommen. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade des Nenners wurde die Satterthwaite-Formel verwendet.					
d: Verglichen wird der Effekt von Lumasiran mit jenem der Behandlung des Kontrollarms. Eine Differenz im positiven Wertebereich impliziert einen Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung des Kontrollarms.					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Der beobachtete Effekt ist in beiden Subgruppen ( $\leq 1,70$  vs.  $> 1,70$  mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>) nicht gleichgerichtet. Auf Basis der berechneten Konfidenzintervalle und p-Werte ist dennoch von keiner Modifikation des Behandlungseffektes von Lumasiran im Vergleich zu der Behandlung im Kontrollarm durch den Oxalatspiegel im 24 h-Urin zur Baseline auszugehen.

*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.*

Im betrachteten Anwendungsgebiet, der Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen, liegen als bewertungsrelevante Studien zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lumasiran die RCT-Studie ILLUMINATE-A und die einarmige Studie ILLUMINATE-B vor. Diese Studien sind bezüglich ihrer Methodik und der untersuchten Studienpopulation als heterogen einzustufen. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien im Rahmen einer Meta-Analyse war folglich nicht geeignet und wurde nicht durchgeführt.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Studie	Quellen
ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)	Studienprotokoll (13): „A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with an Extended Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumasiran in Children and Adults with Primary Hyperoxaluria Type 1.“
	Studienbericht (6): „A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with an Extended Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumasiran in Children and Adults with Primary Hyperoxaluria Type 1.“
	Statistischer Analyseplan (14): „A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with an Extended Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumasiran in Children and Adults with Primary Hyperoxaluria Type 1.“
	Zusatzanalysen/Nachberechnungen (7, 89)
	Registereintrag unter clinicaltrials.gov (84)

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

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.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.



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

Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.*

Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

#### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-75: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Sponsor (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer ggf. Datenschnitt</b>	<b>Therapiearme</b>
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	ja	ja	laufend	60 Monate; Primäre Analyse nach sechs Monaten	Lumasiran + patientenindividuelle symptombezogene Behandlung
Quelle: (15) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-75 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Informationen: 02.11.2020.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-75 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-76: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	-

#### 4.3.2.3.1.2 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-B.*

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

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

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

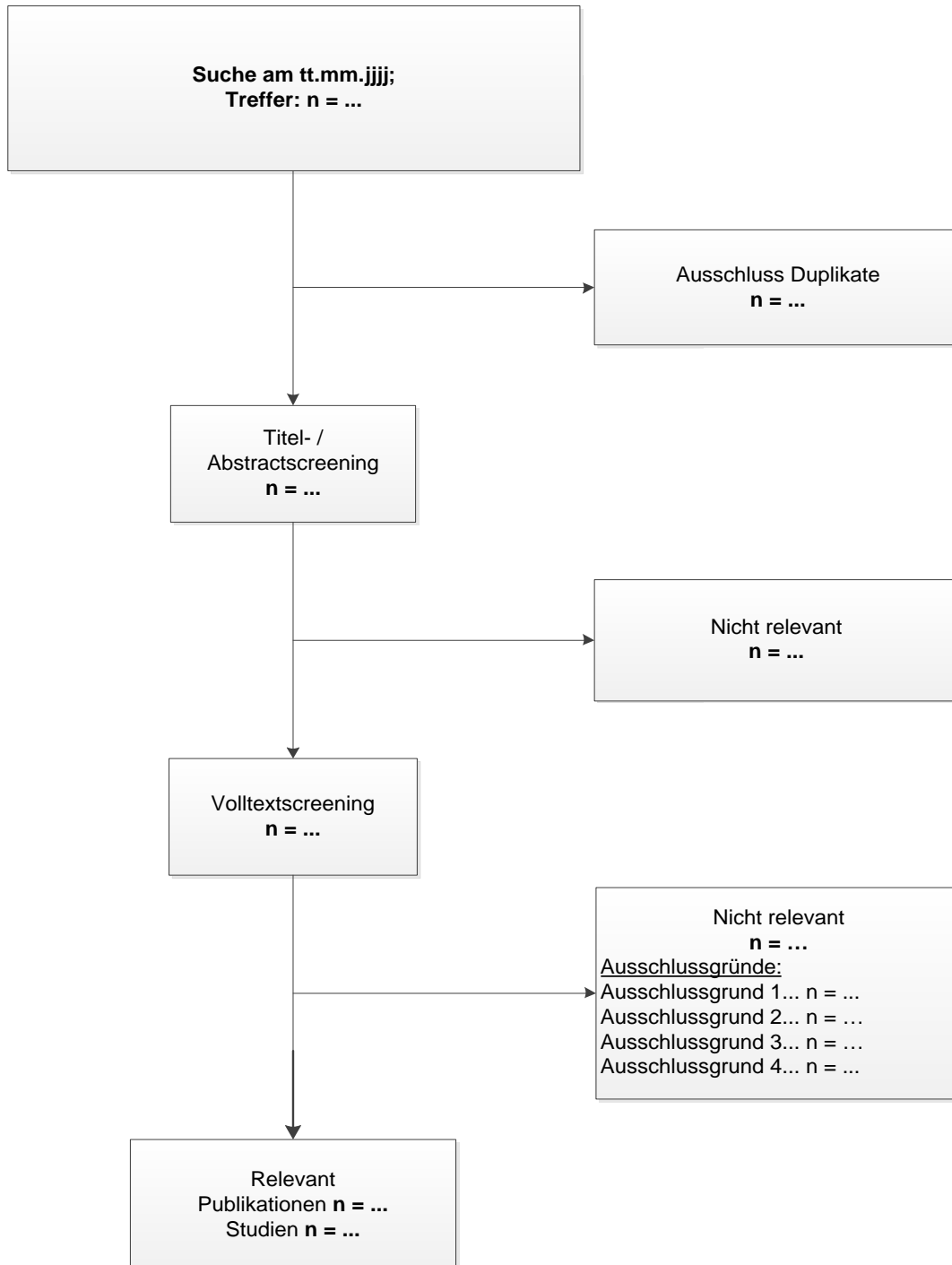


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen (nicht-randomisierte klinische Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel



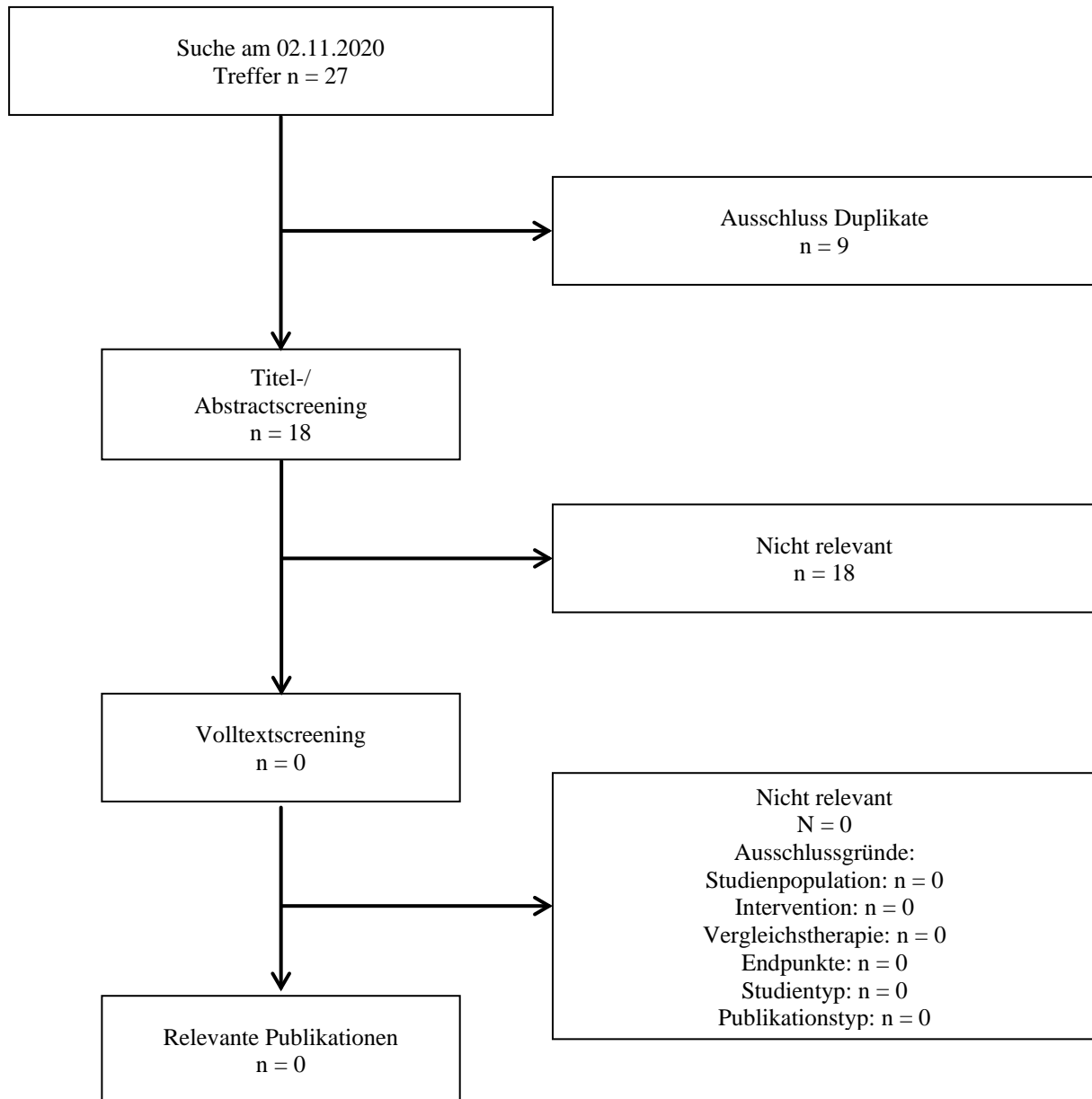


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen (nicht-randomisierte klinische Studien) mit Lumasiran

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid<sup>®</sup> durchgeführt. Die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Die am 02.11.2020 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 27 Treffer. Dabei wurden neun Duplikate identifiziert. Nach Duplikatentfernung verblieben 18 Treffer. Nach Sichtung von Titel und Abstract unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2; wurden keine Studien als relevant bewertet.

Die Publikation zur Studie ILLUMINATE-B war zum Suchzeitpunkt noch nicht verfügbar und konnte daher nicht zu Bewertung herangezogen werden.

Es ergibt sich somit keine weitere Studie, die zusätzlich für die Nutzenbewertung von Lumasiran herangezogen werden sollte.

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-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.]

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

Tabelle 4-77: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	<a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> (90) NCT03905694	ja	nein	laufend

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.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-77 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 02.11.2020.

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-78: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand der Information in Tabelle 4-78 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 02.11.2020.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen 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 4-79: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>						
ILLUMINATE B (ALN-GO1-004)	ja	ja	nein	nein <sup>e</sup>	ja (90)	nein <sup>f</sup>
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Der Studienbericht lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor und wird sobald verfügbar nachgereicht.</p> <p>f: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war die Publikation zur ILLUMINATE-B-Studie noch nicht verfügbar.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

#### **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.***

##### **4.3.2.3.2.1 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-D zu hinterlegen.*

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

Tabelle 4-80: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 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
ILLUMIN- ATE-B (ALN- GO1-004)	Offene einarmige Phase-III-Studie	Kinder (< 6 Jahre) mit PH1 mit eGFR bei einem Alter von ≥ 12 Monaten von > 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> bzw. bei einem Alter von < 12 Monaten mit Serumkreatinin ≤ ULN	<u>Intervention</u> Lumasiran + symptom- orientierte Behandlung (n = 18)	<u>Screening</u> 60 Tage vor der ersten Dosis <u>Primärer Analysezeitraum</u> Sechs Monate mit Datenschnitt am 30.06.2020 <u>Verlängerungsphase</u> 54 Monate	<u>Ort</u> Ca. neun Zentren in den USA, Frankreich, Deutschland, Israel, UK <u>Zeitraum</u> 04/2019 bis vorausstl. 09/2024	<u>Primärer Endpunkt</u> - Veränderung des Oxalatspiegels im Urin <sup>a</sup> <u>Patientenrelevante sekundäre und weitere Endpunkte</u> - Veränderung des Oxalatspiegels Plasma <sup>a</sup> - Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen - Veränderung der Nephrokalzinose - Veränderung der Nierenfunktion - Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS - Veränderung des Wachstums - Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II
<p>Quelle: (15) a: Die Oxalatspiegel im Urin und im Plasma wurden mithilfe weiterführender Analysen ausgewertet, welche näher in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 ausgeführt werden. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention												
<b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>													
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lumasiran wird als subkutane Injektion verabreicht</li> <li>Die Wirkstoffmenge hängt unmittelbar von dem Gewicht ab und wird an die fortschreitende Gewichtszunahme angepasst</li> <li>Die Dosierung teilt sich auf in eine Initial- und eine darauffolgende Erhaltungsdosis:</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Körpergewicht</th> <th>Initialdosis</th> <th>Erhaltungsdosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 10 kg</td> <td>6,0 mg/kg monatl., insgesamt 3x</td> <td>3,0 mg/kg fortan monatl.</td> </tr> <tr> <td>10 kg - &lt; 20 kg</td> <td>6,0 mg/kg monatl., insgesamt 3x</td> <td>6,0 mg/kg fortan alle 3 Monate</td> </tr> <tr> <td>≥ 20 kg</td> <td>3,0 mg/kg monatl., insgesamt 3x</td> <td>3,0 mg/kg fortan alle 3 Monate</td> </tr> </tbody> </table>	Körpergewicht	Initialdosis	Erhaltungsdosis	< 10 kg	6,0 mg/kg monatl., insgesamt 3x	3,0 mg/kg fortan monatl.	10 kg - < 20 kg	6,0 mg/kg monatl., insgesamt 3x	6,0 mg/kg fortan alle 3 Monate	≥ 20 kg	3,0 mg/kg monatl., insgesamt 3x	3,0 mg/kg fortan alle 3 Monate
Körpergewicht	Initialdosis	Erhaltungsdosis											
< 10 kg	6,0 mg/kg monatl., insgesamt 3x	3,0 mg/kg fortan monatl.											
10 kg - < 20 kg	6,0 mg/kg monatl., insgesamt 3x	6,0 mg/kg fortan alle 3 Monate											
≥ 20 kg	3,0 mg/kg monatl., insgesamt 3x	3,0 mg/kg fortan alle 3 Monate											
Quelle: (15)													
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.													

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Lumasiran (N = 18)
<b>Demographische Charakteristika</b>		
Alter bei Screening (Jahre)		
	MW	3,6
	SD	1,78
	Min; Max	3 Monate; 6 Jahre
Altersgruppe (Jahre)		
0 - < 1 Jahr	n (%)	2 (11,1)
1 - < 2 Jahre	n (%)	2 (11,1)
2 - < 6 Jahre	n (%)	14 (77,8)
Geschlecht		
Männlich	n (%)	8 (44,4)
Weiblich	n (%)	10 (55,6)
Körpergewicht (kg)		
	MW	14,94
	SD	4,82
	Min; Max	6,2; 24,3

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Lumasiran (N = 18)
Gewichtsklasse (kg)		
0 - < 10 kg	n (%)	3 (16,7)
10 - < 20 kg	n (%)	12 (66,7)
≥ 20 kg	n (%)	3 (16,7)
Körpergröße (cm)		
	MW	98,3
	SD	16,66
	Min; Max	58; 120
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
	MW	15,22
	SD	1,85
	Min; Max	12,6; 18,6
Abstammung		
Kaukasisch	n (%)	16 (88,9)
Asiatisch	n (%)	0 (0,0)
Andere	n (%)	2 (11,1)
Gemischter Abstammung	n (%)	0 (0,0)
Ethnizität		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	n (%)	2 (11,1)
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	n (%)	16 (88,9)
Region		
Nordamerika	n (%)	2 (11,1)
Europa	n (%)	8 (44,4)
Andere	n (%)	8 (44,4)
<b>Krankheitsbezogene Charakteristika</b>		
Alter bei der Diagnose (Monate)		
	MW	17,7
	SD	14,95
	Min; Max	0; 44
Oxalat-Kreatinin-Quotient in Spontanurinproben (mmol/mmol)		
	MW	0,63
	SD	0,43
	Min; Max	0,17; 1,71



Patientencharakteristika	Statistische Maße	Lumasiran (N = 18)
Oxalatspiegel im Plasma ( $\mu\text{mol/l}$ )		
	MW	13,24
	SD	6,50
	Min; Max	6,6; 30,6
Oxalatspiegel im 24 h-Urin korrigiert für BSA ( $\text{mmol}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$ ) [n=5] <sup>a</sup>		
	MW	2,08
	SD	0,71
	Min; Max	1,03; 2,89
Oxalat-Kreatinin-Quotient im 24 h-Urin ( $\text{mmol}/\text{mmol}$ ) [n=6] <sup>a</sup>		
	MW	0,34
	SD	0,11
	Min; Max	0,17; 0,48
eGFR ( $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ )		
	MW	112,80
	SD	27,63
	Min; Max	64,67; 174,06
Patientenberichtete Krankheitsgeschichte		
Symptomatische Nierensteine		
ja	n (%)	3 (16,7)
nein	n (%)	15 (83,3)
Anzahl von Nierensteinen in den letzten 12 Monaten vor Einverständniserklärung		
	MW	0,2
	SD	0,55
	Min; Max	0; 2
Lithotripsie/Steinentfernung in den letzten 12 Monaten vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung		
ja	n (%)	2 (11,1)
nein	n (%)	16 (88,9)
Einnahme von Pyridoxin zur Baseline		
ja	n (%)	11 (61,1)
nein	n (%)	7 (38,9)
Pyelonephritis		
ja	n (%)	2 (11,1)
nein	n (%)	16 (88,9)

Patientencharakteristika	Statistische Maße	Lumasiran (N = 18)
Harnwegsinfektionen		
ja	n (%)	4 (22,2)
nein	n (%)	14 (77,8)
Nephrokalzinose		
ja	n (%)	12 (66,7)
nein	n (%)	6 (33,3)
Symptome vor Diagnose <sup>a</sup>		
Asymptomatisch (Familienscreening)	n (%)	5 (27,8)
Nierensteine	n (%)	5 (27,8)
Nephrokalzinose	n (%)	8 (44,4)
Andere	n (%)	5 (27,8)
Quelle: (4) a: 24 h-Urinproben lagen nicht bei allen Studienteilnehmern vor. b: Diese Kategorie umfasst sämtliche Symptome, die ein Patient vor Diagnosestellung erfahren hat. Für einen Patienten können dabei mehrere Kategorien zutreffen, weshalb die Prozentangaben 100 % übersteigen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

## **Charakteristika der ILLUMINATE-B-Studie**

### **Studiendesign**

Die Studie ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004) ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Lumasiran bei der Behandlung von Säuglingen und Kindern bis zu einem Alter von < 6 Jahren mit PH1 (15). Dem primären Analysezeitraum von sechs Monaten folgt eine Verlängerungsphase bis zur Vollendung von 60 Monaten Studiendauer.

Die Rekrutierung startete im April 2019. Die Studie ist noch laufend und umfasst 18 Studienteilnehmer. Der Datenschnitt zum 30.06.2020 wird im Dossier dargestellt.

### **Studienpopulation**

Die Studienpopulation der Studie ILLUMINATE-B umfasst Säuglinge ab einem Gestationsalter von  $\geq 37$  Wochen sowie Kinder bis zu einem Alter von < 6 Jahren mit PH1. Die Diagnose musste durch einen Gentest abgeklärt sein. Kinder im Alter von  $\geq 12$  Monaten mussten eine eGFR  $> 45 \text{ ml}/1,73 \text{ m}^2$  und Kinder im Alter von < 12 Monaten einen Serumkreatinin  $\leq \text{ULN}$  aufweisen. Darüber hinaus durften keine Anzeichen einer systemischen Oxalose bestehen (15).

### **Intervention**

Die Studienteilnehmer erhielten zu Beginn der Studie eine monatliche Initialdosis für insgesamt drei Monate und im Anschluss eine Erhaltungsdosis alle drei Monate bei einem Gewicht von  $\geq 10 \text{ kg}$  und jeden Monat bei einem Gewicht von < 10 kg. Die Initialdosis betrug 6,0 mg/kg bei einem Gewicht von < 20 kg und 3,0 mg/kg bei einem Gewicht von  $\geq 20 \text{ kg}$ . Die Erhaltungsdosis betrug 3,0 mg/kg bei einem Gewicht von < 10 kg und  $\geq 20 \text{ kg}$ , während sie bei einem Gewicht von 10 bis < 20 kg 6,0 mg/kg betrug.

Die Patienten wurden dazu angehalten ihre aktuellen Therapiemaßnahmen innerhalb der ersten 12 Monate der Studie aufrecht zu erhalten. Dies schließt beispielsweise die Hyperhydratation, die Einnahme von Kristallisationsinhibitoren und die Pyridoxin-Therapie mit ein. Bei der Einnahme von Pyridoxin sollten die Patienten innerhalb der letzten 90 Tage vor Randomisierung ein stabiles Regime erhalten haben und einverstanden sein, dieses für 12 Monate nach Einnahme der ersten Studienmedikation weiterzuführen. Darüber hinaus war es den Studienteilnehmern gemäß Studienprotokoll gestattet, jegliche Begleitmedikation zu erhalten, die nach Ermessen des Prüfarztes ihrem Gesundheitszustand dienlich war (15).

### **Endpunkte**

In der Studie ILLUMINATE-B wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran anhand der Ergebnisse zu verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität und Nebenwirkungen untersucht.

***Morbidität***

- Veränderung des Oxalatspiegels im Urin
- Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma
- Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen
- Veränderung der Nephrokalzinose
- Veränderungen der Nierenfunktion
- Veränderung des Wachstums
- Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II

***Nebenwirkungen***

- Auftreten von jeglicher UE
- Auftreten von SUE
- Auftreten von milden UE
- Auftreten von moderaten
- Auftreten von UE schweren Grades
- Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben
- Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben
- Auftreten von UE, die zum Tod geführt haben
- UE von besonderem Interesse

**Analysepopulation**

Die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte der Studie ILLUMINATE-B wurden auf Basis der Efficacy-Population dargestellt, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinuntersuchungen zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Die Efficacy-Population entspricht der ITT-Population.

Die Analyse der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der Safety-Population (N=18), welche alle Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben. Auch diese entspricht der ITT-Population

**Studiendauer**

Der Analysezeitraum für die primäre Analyse in der Studie ILLUMINATE-B beträgt sechs Monate. Daraufhin folgt eine Verlängerungsphase, sodass die Studie insgesamt einen Zeitraum von 60 Monaten umfasst. Die Rekrutierung startete im April 2019. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist die Studie laufend.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ILLUMINATE-B wurde in neun Studienzentren in fünf verschiedenen Ländern weltweit durchgeführt, darunter USA, Frankreich, Deutschland, Israel und UK. Dabei sind 88,9 % der Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung. Es liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor, die von Relevanz für die Studienergebnisse sind. Die Verteilung von demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Teilnehmer der Studie ILLUMINATE-B entspricht weitgehend den Angaben für die PH1-Patienten der Fachliteratur (44, 86). Dies trifft z. B. auf die Verteilung der Geschlechter und die vorherige Behandlung mit Pyridoxin zu. In der Gesamtschau kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die generell mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext für Patienten unter 6 Jahren übertragbar sind.

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-83: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Quelle: (15)							
a: Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase III Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie. Demzufolge wurden weder die Patienten noch das Studienpersonal verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und keine Anhaltspunkte für anderweitige verzerrende Aspekte auf Studienebene. Das Studienprotokoll, der Studienbericht und der Statistische Analyseplan sowie die Einträge in die entsprechenden Studiendatenbanken stimmen bezüglich der berichteten Ergebnisse überein. Weiterhin sind die Methodik der Auswertung und der Patientenfluss adäquat und transparent dargestellt. Gemäß 5. Kapitel der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) ist die Studie ILLUMINATE-B aufgrund ihres einarmigen Charakters als hoch verzerrt einzuordnen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Nutzen-dimension	Endpunkte <sup>a</sup>	Darstellung im Dossier
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	Mortalität	Im Rahmen dieser Nutzendimension wurden keine Endpunkte erhoben.	nein
	Morbidität	Veränderung des Oxalatspiegels im Urin - Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben - Absolute Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben - Anteil der Patienten mit einem Oxalat-Kreatinin-Quotienten $\leq 1,5 \times$ ULN in Spontanurinproben - Anteil der Patienten mit Oxalat-Kreatinin-Quotienten $\leq$ ULN in Spontanurinproben	ja
		Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma - Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma - Absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma	ja
		Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen	ja
		Veränderung der Nephrokalzinose	ja
		Veränderungen der Nierenfunktion	ja
		Veränderung des Wachstums	ja
		Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II	ja

Studie	Nutzen- dimension	Endpunkte <sup>a</sup>	Darstellung im Dossier
	Neben- wirkungen	Auftreten von UE <u>Gesamtraten</u> - Jegliche UE - SUE - UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben - Auftreten von UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben - Todesfälle - UE von besonderem Interesse - UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse <u>Detaildarstellungen auf SOC- und PT-Ebene<sup>b</sup></u> - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind	ja
<p>Quelle: (15)</p> <p>a: Der Erhebungszeitraum der Endpunkte umfasste die Zeit ab Studienbeginn bis zum Zeitpunkt Monat 6. In wenigen Fällen wurden auch Ergebnisse zu Monat 12 betrachtet.</p> <p>b: Gemäß G-BA Vorgabe sollen zudem für schwere UE und SUE jene Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, auf SOC- und PT-Ebene ausgewertet werden. Da in der Studie ILLUMINATE-B keine schweren UE und nur ein SUE (virale Infektion) auftraten, wurde dies nicht durchgeführt. Darüberhinaus sollten gemäß G-BA Vorgabe für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad jene Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, auf SOC- und PT-Ebene ausgewertet werden. Auch diese Analyse wurde nicht durchgeführt, da sie aufgrund der geringen Patientenzahlen in der Studie ILLUMINATE-B bereits durch die Analyse aller UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, abgedeckt war.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

#### 4.3.2.3.3.1 Veränderung des Oxalatspiegels im Urin – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung des Oxalatspiegels im Urin

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Zur Erhebung der Veränderung des Oxalatspiegels im Urin wurden während des gesamten Studienverlaufs Spontanurinproben genommen und der Oxalat-Kreatinin-Quotient quantitativ mittels des validierten Verfahrens LC/MS bestimmt. Die Bildung des Quotienten aus Oxalat und Kreatinin soll den natürlichen Messungenauigkeiten in Spontanurinproben Rechnung tragen. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p>Für die Auswertung der Veränderung des Oxalatspiegels im Urin wurden verschiedene Analysen der folgenden kontinuierlichen bzw. binären Variablen herangezogen.</p> <p>Kontinuierliche Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben (definiert als primärer Endpunkt in der Studie ILLUMINATE-B)</li> <li>- Absolute Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben</li> </ul> <p>Binäre Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Patienten mit einem Oxalat-Kreatinin-Quotienten <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> in Spontanurinproben</li> <li>- Anteil der Patienten mit einem Oxalat-Kreatinin-Quotienten <math>\leq \text{ULN}</math> in Spontanurinproben</li> </ul> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Analysen der Oxalat-Kreatinin-Quotienten erfolgten auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Die Werte der Monate 1-6 wurden dabei mit den Werten zur Baseline verglichen.</p> <p>Bei den kontinuierlichen Variablen wurden für jeden Analysezeitpunkt folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n/N (%)</li> <li>- MW (SD)</li> </ul> <p>Zudem wurde die Veränderung bis hin zu Monat 6 im Vergleich zur Baseline mittels eines MMRM modelliert und anhand der Veränderung des LS-MW (SEM), 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Binäre Analyse wurden aufgrund des einarmigen Studiendesigns deskriptiv anhand der Anzahl/Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%)) dargestellt.</p> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (15, 16)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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.



Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Oxalatspiegels im Urin in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)</b>						
Veränderung des Oxalatspiegels im Urin	hoch <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (15, 16)						
a: Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase III Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie, die gemäß des 5. Kapitels der VerFO § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zugeordnet wird und demnach als potenziell hoch verzerrt anzusehen ist. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Die Efficacy-Population entspricht der ITT-Population. Es ergeben sich keine Unstimmigkeiten zwischen dem Studienprotokoll, dem Studienbericht, dem Statistischen Analyseplan sowie den Datenbanken klinischer Studien. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Erhebung des Endpunktes Veränderung des Oxalatspiegels im Urin ist mithilfe validierter, objektiver Verfahren und somit ergebnisunabhängig erfolgt. Die Urinproben wurden als Triplicate erhoben und die Validität einer Messung wurde anhand der Bildung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten gewährleistet. Die Bewertung der Veränderung des Oxalatspiegels im Urin ist anhand der objektiven und validierten Methodik zur Erfassung des Endpunktes unverzerrt möglich, sodass trotz des offenen Studiendesigns keine Einschränkungen hinsichtlich der Ergebnissicherheit des Endpunktes vorliegen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Veränderung des Oxalatspiegels im Urin trotz des offenen Studiendesigns aufgrund der objektiven und validierten Methodik insgesamt als niedrig eingestuft.

*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.*

#### 4.3.2.3.3.1.1 Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben

##### Primäre Analyse

Tabelle 4-87: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>Baseline</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,63 (0,43)
<b>Monat 1</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,26 (0,21)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-57,33 (3,62) [-64,56; -50,10]
<b>Monat 2</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,15 (0,08)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-69,75 (3,62) [-76,98; 62,51]
<b>Monat 3</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,13 (0,06)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-75,39 (3,62) [-82,63; 68,16]
<b>Monat 4</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,14 (0,05)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-69,09 (3,62) [-76,33; -61,86]

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>Monat 5</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,14 (0,07)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-71,70 (3,62) [-78,92; -64,46]
<b>Monat 6</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,14 (0,06)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-71,69 (3,62) [-78,92; -64,46]
<b>Monate 3-6</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,14 (0,05)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	-71,97 (2,71) [-77,52; -66,42] p = 4,26 x 10 <sup>-21</sup>
Quelle: (4) a: Deskriptive Angabe des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben in mmol/mmol. b: Die Veränderung des LS-MW (SEM) wurde anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Oxalat-Kreatinin-Quotient [mmol/mmol] zur <i>Baseline</i> und die Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In der Studie ILLUMINATE-B lag der MW des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben zur Baseline bei 0,63 mmol/mmol und sank im Verlauf deutlich auf einen MW von 0,14 mmol/mmol zu Monat 3-6 ab. Dies entspricht einer prozentualen Veränderung des LS-MW von -71,97 mmol/mmol für den Zeitraum Monat 3-6 im Vergleich zur Baseline und stellt eine statistisch signifikante Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten dar (p-Wert: 4,26 x 10<sup>-21</sup>). Diese Ergebnisse zeigen, dass der Oxalatspiegel im Urin im Verlauf der Studie beträchtlich herabgesunken ist.

#### 4.3.2.3.3.1.2 Absolute Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben

Tabelle 4-88: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>Baseline</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,63 (0,43)
<b>Monat 1</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,26 (0,21)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-0,37 (0,02) [-0,41; -0,33]
<b>Monat 2</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,15 (0,08)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-0,48 (0,02) [-0,52; -0,44]
<b>Monat 3</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,13 (0,06)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-0,50 (0,02) [-0,54; -0,46]
<b>Monat 4</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,14 (0,05)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-0,49 (0,02) [-0,53; -0,45]
<b>Monat 5</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,14 (0,07)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-0,49 (0,02) [-0,53; -0,45]

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>Monat 6</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,14 (0,06)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>b</sup>	-0,49 (0,02) [-0,53; -0,45]
<b>Monate 3-6</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>a</sup>	0,14 (0,05)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	-0,49 (0,01) [-0,52; -0,46] p = 2,315 x 10 <sup>-16</sup>
Quelle: (4) a: Deskriptive Angabe des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben in mmol/mmol. b: Die Veränderung des LS-MW (SEM) wurde anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Oxalat-Kreatinin-Quotient [mmol/mmol] zur Baseline und die Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Studienteilnehmer wiesen zur Baseline einen Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben von 0,63 mmol/mmol auf. Während des Studienverlaufs verringerte sich dieser Wert auf 0,14 mmol/mmol zu Monat 3-6. Dies entspricht einer absoluten Veränderung des LS-MW von -0,49 mmol/mmol für den Zeitraum Monat 3-6 im Vergleich zur Baseline und stellt eine statistisch signifikante Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten dar (p-Wert: 2,315 x 10<sup>-16</sup>).

#### 4.3.2.3.3.1.3 Anteil der Patienten mit einem Oxalat-Kreatinin-Quotienten $\leq 1,5$ x ULN in Spontanurinproben

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem Oxalat-Kreatinin-Quotienten  $\leq 1,5$  x ULN in Spontanurinproben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>Baseline</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	0/18 (0,0)
<b>Monat 1</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	3/18 (16,7)
<b>Monat 2</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	7/18 (38,9)
<b>Monat 3</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	13/18 (72,2)

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>Monat 4</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	8/18 (44,4)
<b>Monat 5</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	6/18 (33,3)
<b>Monat 6</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	9/18 (50,0)
Quelle: (4) a: Deskriptive Angabe der Anzahl bzw. des Anteils der Studienteilnehmer mit Ereignis. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Zur Baseline wies keiner der Studienteilnehmer einen Oxalat-Kreatinin-Quotienten  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  in Spontanurinproben auf. Zum Monat 6 hingegen wiesen rund 50,0 % der Studienteilnehmer einen Oxalat-Kreatinin-Quotienten  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  auf.

#### 4.3.2.3.3.1.4 Anteil der Patienten mit einem Oxalat-Kreatinin-Quotienten $\leq \text{ULN}$ in Spontanurinproben

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einem Oxalat-Kreatinin-Quotienten  $\leq \text{ULN}$  in Spontanurinproben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>Baseline</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	0/18 (0,0)
<b>Monat 1</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	0/18 (0,0)
<b>Monat 2</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	1/18 (5,6)
<b>Monat 3</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	2/18 (11,1)
<b>Monat 4</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	2/18 (11,1)
<b>Monat 5</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	3/18 (16,7)
<b>Monat 6</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	1/18 (5,6)
Quelle: (4) a: Deskriptive Angabe der Anzahl bzw. des Anteils der Studienteilnehmer mit Ereignis. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Durch die Auswertung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben konnte gezeigt werden, dass bei einigen Studienteilnehmern der Oxalat-Kreatinin-Quotient innerhalb von sechs Monaten normalisiert werden konnte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.2 Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Oxalatspiegels im Plasma

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Zur Erhebung der Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma wurden während des gesamten Studienverlaufs Blutproben entnommen und der Oxalatspiegel quantitativ mittels des validierten Verfahrens LC/MS im Plasma bestimmt. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p>Für die Auswertung der Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma wurden folgende Analysen herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</li> <li>- Absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</li> </ul> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Set, das alle Studienteilnehmer umfasst, die eine Studiendosis erhalten haben und deren Oxalatspiegel im Plasma zur Baseline <math>\geq 1,5 \times</math> LLOQ betrug. Denn eine Veränderung des Oxalatspiegels nahe des LLOQ ist technisch nicht detektierbar.</p> <p>Hierbei wurde die Veränderung für den Zeitraum Monate 1-6 im Vergleich zur Baseline mittels eines MMRM ausgewertet und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl/Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%))</li> <li>- MW (SD)</li> <li>- Veränderung des LS-MW (SEM), 95 %-KI</li> </ul> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Zusätzlich zu den Analysen auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Set wurde die prozentuale und absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma auf Basis der Efficacy-Population untersucht, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Dosis Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen.</p> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (15, 16) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

*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.*

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)</b>						
Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma	hoch <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (15, 16)						
a: Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase III Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zugeordnet wird und demnach als potenziell hoch verzerrt anzusehen ist. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte zum einen auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Set und zum anderen auf Basis der Efficacy, um sowohl der biologisch/technischen Logik als auch dem ITT-Prinzip gerecht zu werden. Gerade in frühen Stadien der PH1 ist der Oxalatspiegel im Plasma häufig noch nicht erhöht. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich die Efficacy-Population betrachtet, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Es ergeben sich keine Unstimmigkeiten zwischen dem Studienprotokoll, dem Studienbericht, dem Statistischen Analyseplan sowie den Datenbanken klinischer Studien. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Erhebung des Endpunktes Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma ist mithilfe validierter, objektiver Verfahren und somit ergebnisunabhängig erfolgt. Die Bewertung der Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma ist anhand der objektiven und validierten Methodik zur Erfassung des Endpunktes unverzerrt möglich, sodass trotz des offenen Studiendesigns keine Einschränkungen hinsichtlich der Ergebnissicherheit des Endpunktes vorliegen.



Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma trotz des offenen Studiendesigns aufgrund der objektiven und validierten Methodik insgesamt als niedrig eingestuft.

*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.*

#### 4.3.2.3.3.2.1 Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma

**Hauptanalysen auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Set** Tabelle 4-93: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (Plasma Oxalate Analysis Sets)

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 13)<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>	
n/N (%)	13/13 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	15,55 (6,24)
<b>Monat 1</b>	
n/N (%)	12/13 (92,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	7,34 (2,62)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-49,70 (6,55) [-62,92; -36,48]
<b>Monat 2</b>	
n/N (%)	13/13 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	6,61 (2,13)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-52,88 (6,37) [-65,76; -40,00]
<b>Monat 3</b>	
n/N (%)	13/13 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	8,17 (3,51)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-43,26 (6,37) [-56,14; -30,38]
<b>Monat 4</b>	
n/N (%)	13/13 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	7,97 (2,72)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-43,67 (6,37) [-56,55; -30,80]

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 13)<sup>a</sup></b>
<b>Monat 5</b>	
n/N (%)	12/13 (92,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	9,48 (4,50)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-33,09 (6,51) [-46,22; -19,96]
<b>Monat 6</b>	
n/N (%)	13/13 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	9,09 (4,40)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-37,40 (6,37) [-50,28; -24,52]
<b>Monate 3-6</b>	
n/N (%)	13/13 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	8,63 (2,84)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	-39,35 (4,79) [-49,43; -29,28] p = 1,781 x 10 <sup>-7</sup>
<p>Quelle: (4)</p> <p>a: Die Analysen erfolgten auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets, das alle Studienteilnehmer umfasst, die eine Studiendosis erhalten haben und deren Oxalatspiegel im Plasma zur Baseline <math>\geq 1,5 \times</math> LLOQ betrug.</p> <p>b: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im Plasma in <math>\mu\text{mol/l}</math>.</p> <p>c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) wurde anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Oxalatspiegel im Plasma in <math>\mu\text{mol/l}</math> zur Baseline und die Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

In der Studienpopulation, welche zur Baseline einen Oxalatspiegel im Plasma von  $\geq 1,5 \times$  LLOQ aufwies (Plasma Oxalate Analysis Set), lag der Oxalatspiegel zur Baseline im Mittel bei  $15,55 \mu\text{mol/l}$ . Bereits ab dem ersten Monat ließ sich eine Reduktion des Oxalatspiegels im Plasma beobachten. So gelang eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion des Oxalatspiegels im Plasma um 39,35 % auf  $8,63 \mu\text{mol/l}$  zu Monat 3-6 (p-Wert:  $1,781 \times 10^{-7}$ ).

**Sensitivitätsanalyse 1**

Tabelle 4-94: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (Efficacy-Population)

<b>Studie ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	13,24 (6,50)
<b>Monat 1</b>	
n/N (%)	17/18 (94,4)
MW (SD) <sup>b</sup>	7,11 (2,41)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-37,95 (5,47) [-48,87; -27,03]
<b>Monat 2</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	6,32 (1,85)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-44,58 (5,35) [-55,27; -33,90]
<b>Monat 3</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	7,50 (3,16)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-36,81 (5,35) [-47,49; -26,12]
<b>Monat 4</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	7,50 (2,53)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-35,33 (5,35) [-46,01; -24,64]
<b>Monat 5</b>	
n/N (%)	17/18 (94,4)
MW (SD) <sup>b</sup>	8,91 (4,09)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-22,74 (5,45) [-33,61; -11,87]

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)<sup>a</sup></b>
<b>Monat 6</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	8,21 (3,99)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-32,06 (5,35) [-42,74; -21,37]
<b>Monate 3-6</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	8,00 (2,65)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	-31,73 (3,80) [-39,53; -23,94] p = 6,597 x 10 <sup>-9</sup>
<p>Quelle: (4)</p> <p>a: Die Analysen erfolgten auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen.</p> <p>b: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im Plasma in µmol/l.</p> <p>c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) wurde anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Oxalatspiegel im Plasma in µmol/l zur Baseline und die Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Die Sensitivitätsanalyse zur prozentualen Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma auf Basis der Efficacy-Population bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets, dass der Oxalatspiegel im Plasma während der Behandlung mit Lumasiran statistisch signifikant abnimmt (p-Wert: 6,597 x 10<sup>-9</sup>).

**4.3.2.3.3.2 Absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma**

Tabelle 4-95: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (Plasma Oxalate Analysis Sets)

<b>Studie ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 13)<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>	
n/N (%)	13/13 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	15,55 (6,24)
<b>Monat 1</b>	
n/N (%)	12/13 (92,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	7,34 (2,62)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-8,20 (0,95) [-10,12; -6,29]
<b>Monat 2</b>	
n/N (%)	13/13 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	6,61 (2,13)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-8,94 (0,92) [-10,80; -7,08]
<b>Monat 3</b>	
n/N (%)	13/13 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	8,17 (3,51)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-7,39 (0,92) [-9,25; -5,53]
<b>Monat 4</b>	
n/N (%)	13/13 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	7,97 (2,72)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-7,58 (0,92) [-9,44; -5,72]
<b>Monat 5</b>	
n/N (%)	12/13 (92,3)
MW (SD) <sup>b</sup>	9,48 (4,50)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-6,24 (0,95) [-8,14; -4,34]

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran</b> (N = 13) <sup>a</sup>
<b>Monat 6</b>	
n/N (%)	13/13 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	9,09 (4,40)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-6,46 (0,92) [-8,32; -4,60]
<b>Monate 3-6</b>	
n/N (%)	13/13 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	8,63 (2,84)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	-6,92 (0,67) [-8,32; -5,51] p = 3,111 x 10 <sup>-9</sup>
Quelle: (4) a: Die Analysen erfolgten auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets, das alle Studienteilnehmer umfasst, die eine Studiendosis erhalten haben und deren Oxalatspiegel im Plasma zur Baseline $\geq 1,5 \times$ LLOQ betrug. b: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im Plasma in $\mu\text{mol/l}$ . c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) wurde anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Oxalatspiegel im Plasma in $\mu\text{mol/l}$ zur Baseline und die Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Analog zu der prozentualen Veränderung zeigt auch die absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma eine statistisch signifikante Reduktion von -6,92  $\mu\text{mol/l}$  im Vergleich zur Baseline (p-Wert:  $3,111 \times 10^{-9}$ ).

### **Sensitivitätsanalyse 2**

Tabelle 4-96: Ergebnisse für die absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse (Efficacy-Population)

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran</b> (N = 18) <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	13,24 (6,50)
<b>Monat 1</b>	
n/N (%)	17/18 (94,4)
MW (SD) <sup>b</sup>	7,11 (2,41)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-6,10 (0,70) [-7,50; -4,70]

<b>Studie ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)<sup>a</sup></b>
<b>Monat 2</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	6,32 (1,85)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-6,92 (0,69) [-8,29; -5,55]
<b>Monat 3</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	7,50 (3,16)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-5,74 (0,69) [-7,11; -4,37]
<b>Monat 4</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	7,50 (2,53)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-5,74 (0,69) [-7,11; -4,38]
<b>Monat 5</b>	
n/N (%)	17/18 (94,4)
MW (SD) <sup>b</sup>	8,91 (4,09)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-4,41 (0,70) [-5,80; -3,02]
<b>Monat 6</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	8,21 (3,99)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] <sup>c</sup>	-5,03 (0,69) [-6,40; -3,66]
<b>Monate 3-6</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
MW (SD) <sup>b</sup>	8,00 (2,65)
Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	-5,23 (0,49) [-6,23; -4,23] p = 1,978 x 10 <sup>-11</sup>
Quelle: (4)	
a: Die Analysen erfolgten auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen.	
b: Deskriptive Angabe des Oxalatspiegels im Plasma in µmol/l.	
c: Die Veränderung des LS-MW (SEM) wurde anhand eines MMRM berechnet, bei dem der korrespondierende Oxalatspiegel im Plasma in µmol/l zur Baseline und die Visiten als fixe Effekte sowie die Studienteilnehmer als zufällige Effekte in die Analyse eingegangen sind.	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Sensitivitätsanalyse zur absoluten Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma auf Basis der Efficacy-Population zeigt, dass der Oxalatspiegel im Plasma während der Behandlung mit Lumasiran statistisch signifikant abnimmt (p-Wert:  $1,978 \times 10^{-11}$ ) und bestätigt folglich die Ergebnisse der Hauptanalyse auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets.

#### 4.3.2.3.3 Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Die Erhebung der Inzidenz von Nierensteinen erfolgte in der Studie ILLUMINATE-B fortwährend über die gesamte Studiendauer hinweg. Dabei galt ein Ereignis dann als Nierenstein, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufsuchen eines Arztes (z. B. ambulant, Notaufnahme, medizinischer Eingriff etc.) aufgrund eines Nierensteins</li> <li>• Medikation für eine renale Kolik</li> <li>• Steinpassage</li> <li>• Makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins</li> </ul> <p>Sämtliche klinischen Informationen zu dem Ereignis wie untersuchte Laborparameter, Krankenakten, Entlassungspapiere und ggf. alle weiteren Testergebnisse wurden von den jeweiligen Patienten gesammelt. Da das Auftreten von Nierensteinen in der Nutzendimension Morbidität erhoben wurde, wurde es nicht zusätzlich als UE erfasst, um eine doppelte Berichterstattung zu vermeiden. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Analyse erfolgte in der Studie ILLUMINATE-B auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Dosis Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Für die Analyse der binären Variablen wurde der Zeitraum Monat 1-6 für die Analyse herangezogen und aufgrund des einarmigen Studiendesigns deskriptiv anhand der Anzahl/Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%)) dargestellt.</p> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (15, 16)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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



Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)</b>						
Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen	hoch <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (15, 16)						
a: Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase III Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zugeordnet wird und demnach als potenziell hoch verzerrt anzusehen ist. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Die Efficacy-Population entspricht der ITT-Population. Es ergeben sich keine Unstimmigkeiten zwischen dem Studienprotokoll, dem Studienbericht, dem Statistischen Analyseplan sowie den Datenbanken klinischer Studien. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Erhebung des Endpunktes Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen ist mithilfe objektiver Kriterien und somit ergebnisunabhängig erfolgt. Die Bewertung der Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen ist anhand der objektiven Kriterien zur Erfassung des Endpunktes unverzerrt möglich, sodass trotz des offenen Studiendesigns keine Einschränkungen hinsichtlich der Ergebnissicherheit des Endpunktes vorliegen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen trotz des offenen Studiendesign aufgrund der objektiven Kriterien insgesamt als niedrig eingestuft.

*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.*

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>12 Monate vor Einverständniserklärung</b>	
<i>Anzahl der Studienteilnehmer mit min. einem Steinereignis</i>	
n/N (%) <sup>a</sup>	3/18 (16,7)
<i>Rate der Steinereignisse</i>	
Steinereignisse pro 100 Patiententage <sup>b</sup>	0,07
<b>Monate 1-6 post-Baseline</b>	
<i>Anzahl der Studienteilnehmer mit min. einem Steinereignis</i>	
n/N (%) <sup>a</sup>	2/18 (11,1)
<i>Rate der Steinereignisse</i>	
Steinereignisse pro 100 Patiententage <sup>b</sup>	0,07
<b>Monate 6-12 post-Baseline</b>	
<i>Anzahl der Studienteilnehmer mit min. einem Steinereignis</i>	
n/N (%) <sup>a</sup>	0/18 (0,0)
<i>Rate der Steinereignisse</i>	
Steinereignisse pro 100 Patiententage <sup>b</sup>	0,0
<b>Monate 1-12 post-Baseline</b>	
<i>Anzahl der Studienteilnehmer mit min. einem Steinereignis</i>	
n/N (%) <sup>a</sup>	2/18 (11,1)
<i>Rate der Steinereignisse</i>	
Steinereignisse pro 100 Patiententage <sup>b</sup>	0,04
Quelle: (4) a: Anzahl bzw. Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis. b: Rate der Steinereignisse berechnet auf 100 Patiententage. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Binnen 12 Monaten vor Baseline wiesen drei Studienteilnehmer ein Nierensteinereignis auf. In den ersten sechs Monaten nach der ersten Dosis Lumasiran wurde für zwei Studienteilnehmer je ein Nierensteinereignis erfasst. In den darauffolgenden sechs Monaten entwickelte keiner der Studienteilnehmer Nierensteine. Die Rate der Steinereignisse auf 100 Patiententage gerechnet, zeigt eine leichte Verringerung von 0,07 auf 0,04 für den Beobachtungszeitraum 12 Monate vor und 12 Monate nach Lumasiran-Behandlung.

#### 4.3.2.3.3.4 Veränderung der Nephrokalzinose

Tabelle 4-100: Operationalisierung von Veränderung der Nephrokalzinose

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	<p data-bbox="435 383 759 412"><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p data-bbox="435 421 1391 573">Das Ausmaß der Nephrokalzinose wurde mittels objektiver Ultraschalluntersuchung detektiert. Diese Untersuchungen erfolgten in der Studie ILLUMINATE-B binnen 60 Tagen vor der ersten Dosis sowie zu Monat 6. Die Schwere der Nephrokalzinose wurde in die Grade null (kein Anzeichen) bis drei (sehr schwerwiegende Nephrokalzinose) eingeteilt. Im Folgenden wurden die Beobachtungen in die Kategorien</p> <ul data-bbox="483 584 1391 824" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="483 584 1391 645">• Verbesserung, entsprechend einer Verringerung des Schweregrades in einer oder in beiden Nieren,</li> <li data-bbox="483 656 1391 685">• keine Veränderung des Schweregrades in beiden Nieren,</li> <li data-bbox="483 696 1391 757">• Verschlechterung, entsprechend einem Anstieg des Schweregrades in einer oder in beiden Nieren und</li> <li data-bbox="483 768 1391 824">• unbestimmtes Ansprechen, entsprechend einem Anstieg des Schweregrades in der einen und Verringerung in der anderen Niere,</li> </ul> <p data-bbox="435 835 1391 896">überführt. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p data-bbox="435 907 727 936"><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p data-bbox="435 947 1391 1133">Die Analyse erfolgte in der Studie ILLUMINATE-B auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Dosis Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Für die Analyse der Variablen wurde Monat 6 als Analysezeitpunkt und die Anzahl/Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%)) herangezogen.</p> <p data-bbox="435 1144 1391 1205">Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p data-bbox="193 1216 376 1245">Quelle: (15, 16)</p> <p data-bbox="193 1256 850 1285">Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung der Nephrokalzinose in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)</b>						
Veränderung der Nephrokalzinose	hoch <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (15, 16)						
a: Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase III Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zugeordnet wird und demnach als potenziell hoch verzerrt anzusehen ist. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Es ergeben sich keine Unstimmigkeiten zwischen dem Studienprotokoll, dem Studienbericht, dem Statistischen Analyseplan sowie den Datenbanken klinischer Studien. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Erhebung des Endpunktes Veränderung der Nephrokalzinose ist mithilfe des klinisch regelhaft angewandten Ultraschallverfahrens, anhand objektiver Beobachtung und somit ergebnisunabhängig erfolgt. Die Bewertung der Veränderung der Nephrokalzinose ist anhand der objektiven und standardisierten Methodik zur Erfassung des Endpunktes unverzerrt möglich, sodass trotz des offenen Studiendesigns keine Einschränkungen hinsichtlich der Ergebnissicherheit des Endpunktes vorliegen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Veränderung der Nephrokalzinose trotz des offenen Studiendesigns aufgrund der objektiven und standardisierten Methodik insgesamt als niedrig eingestuft.

*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.*

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Veränderung der Nephrokalzinose aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran</b> (N = 18)
<b>Monat 6</b>	
<i>Verbesserung des Schweregrades</i>	
n/N (%) <sup>a,b</sup>	8/14 (57,1)
<i>Verschlechterung des Schweregrades</i>	
n/N (%) <sup>a,c</sup>	0/14 (0,0)
<i>Keine Veränderung des Schweregrades</i>	
n/N (%) <sup>a</sup>	10/18 (55,6)
<i>Unbestimmtes Ansprechen</i>	
n/N (%) <sup>a,d</sup>	0/10 (0,0)
Quelle: (4) a: Anzahl bzw. Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis. b: Bei der Ermittlung einer Verbesserung des Schweregrades wurden Studienteilnehmer nicht berücksichtigt, welche zur Baseline bereits den niedrigst möglichen Schweregrad aufwiesen. c: Bei der Ermittlung einer Verschlechterung des Schweregrades wurden Studienteilnehmer nicht berücksichtigt, welche zur Baseline bereits den höchst möglichen Schweregrad aufwiesen. d: Bei der Ermittlung eines unbestimmten Ansprechens wurden Studienteilnehmer nicht berücksichtigt, welche zur Baseline bereits den höchst bzw. niedrigst möglichen Schweregrad aufwiesen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Nephrokalzinose hat sich sechs Monate nach dem Beginn der Lumasiran-Behandlung in 57,1 % der Studienteilnehmer verbessert. Bei keinem der Studienteilnehmer konnte eine Verschlechterung der Nephrokalzinose detektiert werden. Bei 55,6 % der Studienteilnehmer blieb der Schweregrad der Nephrokalzinose konstant im Vergleich zur Baseline.

#### 4.3.2.3.3.5 Veränderung der Nierenfunktion

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Veränderung der Nierenfunktion

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Die Veränderung der Nierenfunktion wurde in der Studie ILLUMINATE-B anhand der Bestimmung der eGFR untersucht. Dabei wurde den Studienteilnehmern zur Baseline und zu Woche 2 und fortan monatlich bis Monat 6 Blut entnommen und der Kreatininwert mittels validiertem Labortest ermittelt. Das Mindestalter der Patienten musste 12 Monate betragen. Dabei wurde die eGFR für Patienten anhand der Schwartz Bedside Formel bestimmt (42, 43). Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Analyse erfolgte in der Studie ILLUMINATE-B auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Dosis Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen, mit der Einschränkung, dass ein Mindestalter von 12 Monaten zur Baseline zur Berechnung der eGFR erreicht sein musste. Die Veränderung der eGFR zur Baseline im Vergleich zu Monat 6 wurde tabellarisch anhand der Anzahl/des Anteils der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%)) und dem MW (SD) in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche dargestellt.</p> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (15, 16)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Nierenfunktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)</b>						
Veränderung der Nierenfunktion	hoch <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (15, 16)						
a: Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase III Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zugeordnet wird und demnach als potenziell hoch verzerrt anzusehen ist. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Die Efficacy-Population entspricht der ITT-Population. Es ergeben sich keine Unstimmigkeiten zwischen dem Studienprotokoll, dem Studienbericht, dem Statistischen Analyseplan sowie den Datenbanken klinischer Studien. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Erhebung des Endpunktes Veränderung der Nierenfunktion ist mithilfe validierter und objektiver Verfahren und somit ergebnisunabhängig erfolgt. Die Bewertung der Veränderung der Nierenfunktion ist anhand der objektiven und validierten Methodik zur Erfassung des Endpunktes unverzerrt möglich, sodass trotz des offenen Studiendesigns keine Einschränkungen hinsichtlich der Ergebnissicherheit des Endpunktes vorliegen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Veränderung der Nierenfunktion trotz des offenen Studiendesigns aufgrund der objektiven und validierten Methodik insgesamt als niedrig eingestuft.

*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.*

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Veränderung der Nierenfunktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse

<b>Studie ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>Baseline</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	16/18 (88,9)
Mean (SD) <sup>b</sup>	112,80 (27,63)
<b>Monat 1</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	16/16 (88,9)
Mean (SD) <sup>b</sup>	107,81 (24,83)
<b>Monat 2</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	17/18 (94,4)
Mean (SD) <sup>b</sup>	108,37 (22,20)
<b>Monat 3</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	17/18 (94,4)
Mean (SD) <sup>b</sup>	105,40 (20,14)
<b>Monat 4</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	17/18 (94,4)
Mean (SD) <sup>b</sup>	102,98 (20,07)
<b>Monat 5</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	17/18 (94,4)
Mean (SD) <sup>b</sup>	107,91 (20,09)
<b>Monat 6</b>	
n/N (%) <sup>a</sup>	17/18 (94,4)
Mean (SD) <sup>b</sup>	110,83 (25,23)
Quelle: (4) a: Zur Berechnung der eGFR mussten die Patienten ein Mindestalter von 12 Monaten aufweisen. b: Deskriptive Angabe der eGFR in ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Körperoberfläche. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, blieb bei den Studienteilnehmern über den gesamten Untersuchungszeitraum auf einem konstanten Niveau (MW (SD) zur Baseline vs. MW (SD) zu Monat 6: 112,80 (27,63) vs. 110,83 (25,23)). Es wurde keine Verschlechterung der Nierenfunktion unter der Behandlung mit Lumasiran beobachtet.



#### 4.3.2.3.3.6 Veränderung des Wachstums

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Veränderung des Wachstums

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Die Veränderung des Wachstums wurde in der Studie ILLUMINATE-B binnen 60 Tagen vor der ersten Dosis sowie monatlich erhoben. Zu diesem Zweck wurde bei den Studienteilnehmern, welche eigenständig stehen konnten, die Körpergröße als Stehhöhe in cm dokumentiert. Bei den Studienteilnehmern, welche nicht eigenständig stehen konnten, wurde die Körpergröße als Liegelänge gemessen. Zusätzlich wurde das Gewicht der Studienteilnehmer dokumentiert. Die Messungen wurden als Triplikate erhoben. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Analyse erfolgte in der Studie ILLUMINATE-B auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Dosis Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Für die Auswertung wurden geschlechts- und altersadjustierte Werte mittels standardisierter z-Scores herangezogen. Die Veränderung des Wachstums in den Monaten 1-6 im Vergleich zur Baseline wurde tabellarisch anhand der folgenden Maße für die Körpergröße und das Gewicht dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl/Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%))</li> <li>- MW (SD)</li> <li>- Veränderung des MW (SEM)</li> </ul>
<p>Quelle: (15, 16)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des Wachstums in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)</b>						
Veränderung des Wachstums	hoch <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (15, 16)						
a: Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase III Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zugeordnet wird und demnach als potenziell hoch verzerrt anzusehen ist. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Die Efficacy-Population entspricht der ITT-Population. Es ergeben sich keine Unstimmigkeiten zwischen dem Studienprotokoll, dem Studienbericht, dem Statistischen Analyseplan sowie den Datenbanken klinischer Studien. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Erhebung des Endpunktes Veränderung des Wachstums ist mithilfe objektiver Verfahren und somit ergebnisunabhängig erfolgt. Die Bewertung der Veränderung des Wachstums ist anhand der objektiven Methodik zur Erfassung des Endpunktes unverzerrt möglich, so dass trotz des offenen Studiendesigns keine Einschränkungen hinsichtlich der Ergebnissicherheit des Endpunktes vorliegen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Veränderung des Wachstums trotz des offenen Studiendesigns aufgrund der objektiven Methodik insgesamt als niedrig eingestuft.

*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.*

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Veränderung des Wachstums aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse

<b>Studie ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>Baseline</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
<b>Körpergröße</b>	
MW (SD) <sup>a</sup>	-0,09 (1,14)
<b>Körpergewicht</b>	
MW (SD) <sup>b</sup>	-0,63 (1,29)
<b>Monat 1</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
<b>Körpergröße</b>	
MW (SD) <sup>a</sup>	-0,001 (1,19)
Veränderung des MW (SEM) <sup>a</sup>	0,09 (0,11)
<b>Körpergewicht</b>	
MW (SD) <sup>b</sup>	-0,64 (1,33)
Veränderung des MW (SEM) <sup>b</sup>	-0,01 (0,05)
<b>Monat 2</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
<b>Körpergröße</b>	
MW (SD) <sup>a</sup>	0,09 (1,19)
Veränderung des MW (SEM) <sup>a</sup>	0,18 (0,10)
<b>Körpergewicht</b>	
MW (SD) <sup>b</sup>	-0,67 (1,24)
Veränderung des MW (SEM) <sup>b</sup>	-0,04 (0,06)
<b>Monat 3</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
<b>Körpergröße</b>	
MW (SD) <sup>a</sup>	0,10 (1,28)
Veränderung des MW (SEM) <sup>a</sup>	0,19 (0,11)
<b>Körpergewicht</b>	
MW (SD) <sup>b</sup>	-0,55 (1,28)
Veränderung des MW (SEM) <sup>b</sup>	-0,08 (0,05)

<b>Studie ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>Monat 4</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
<b>Körpergröße</b>	
MW (SD) <sup>a</sup>	0,06 (1,19)
Veränderung des MW (SEM) <sup>a</sup>	0,15 (0,16)
<b>Körpergewicht</b>	
MW (SD) <sup>b</sup>	-0,66 (1,28)
Veränderung des MW (SEM) <sup>b</sup>	-0,03 (0,06)
<b>Monat 5</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
<b>Körpergröße</b>	
MW (SD) <sup>a</sup>	-0,04 (1,21)
Veränderung des MW (SEM) <sup>a</sup>	0,06 (0,12)
<b>Körpergewicht</b>	
MW (SD) <sup>b</sup>	-0,71 (1,29)
Veränderung des MW (SEM) <sup>b</sup>	-0,08 (0,09)
<b>Monat 6</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
<b>Körpergröße</b>	
MW (SD) <sup>a</sup>	0,05 (1,25)
Veränderung des MW (SEM) <sup>a</sup>	0,14 (0,09)
<b>Körpergewicht</b>	
MW (SD) <sup>b</sup>	-0,57 (1,26)
Veränderung des MW (SEM) <sup>b</sup>	0,06 (0,08)
Quelle: (4) a: Deskriptive Analyse der modifizierten Wachstums-z-Scores für die Körpergröße. b: Deskriptive Analyse der modifizierten Wachstums-z-Scores für das Körpergewicht. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Der Wachstums-z-Score für die Körpergröße der Studienteilnehmer betrug zur Baseline im Mittel -0,09 (SD: 1,14) und bewegte sich unter Behandlung mit Lumasiran auf einen Wert von 0,05 (SD: 1,25) zum Analysezeitpunkt Monat 6. Die Veränderung des z-Scores für die Körpergröße veränderte sich ebenfalls (Veränderung des MW (SEM): 0,14 (0,09)). Die Studienteilnehmer wiesen zur Baseline und nach ihrer Behandlung mit Lumasiran keine maßgebliche Wachstumsrestriktion auf.

Der Wachstums-z-Score für das Körpergewicht der Studienteilnehmer betrug zur Baseline im Mittel -0,63 (SD: 1,29) und verhielt sich im Verlauf der folgenden sechs Monate unter Behandlung mit Lumasiran unauffällig (MW (SD): -0,57 (1,26) zum Analysezeitpunkt Monat 6). Es konnten keine markanten Veränderungen des MW der z-Scores für das Körpergewicht im Studienverlauf festgestellt werden (Veränderung des MW (SEM): 0,06 (0,08) zu Monat 6). Das bedeutet, dass unter der Behandlung mit Lumasiran keine Verschlechterung im Sinne einer weiteren Verzögerung bzw. eines weiteren Gewichtsverlustes beobachtet wurde.

#### 4.3.2.3.3.7 Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Die Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II wurde in der Studie ILLUMINATE-B binnen 60 Tagen vor der ersten Dosis sowie zu Monat 6 erhoben, um die individuelle Fähigkeit der Kinder den Anforderungen des täglichen Lebens gerecht zu werden, zu untersuchen. Die Beurteilung der fünf Domänen Kommunikation, Alltagskompetenzen, Sozialisierung, motorische Fähigkeiten und Problemverhalten erfolgte durch die jeweilige Betreuungsperson. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Analyse erfolgte in der Studie ILLUMINATE-B auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Dosis Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Die Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II zu Monat 6 im Vergleich zur Baseline wurde für jede übergeordnete Domäne in die Kategorien Verbesserung, Verschlechterung und keine Veränderung unterteilt und deskriptiv anhand der Anzahl/ des Anteils der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%)) dargestellt.</p> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (15, 16)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)</b>						
Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II	hoch <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	hoch
Quelle: (15, 16)						
a: Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase III Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zugeordnet wird und demnach als potenziell hoch verzerrt anzusehen ist. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis der Efficacy-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Die Efficacy-Population entspricht der ITT-Population. Es ergeben sich keine Unstimmigkeiten zwischen dem Studienprotokoll, dem Studienbericht, dem Statistischen Analyseplan sowie den Datenbanken klinischer Studien. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Erhebung des Endpunktes Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II ist mithilfe validierter und objektiver Verfahren erfolgt. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II insgesamt jedoch als hoch eingestuft, da die Betreuungsperson das adaptive Verhalten des Studienteilnehmers unter Kenntnis der Intervention bewertet.

*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.*

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>Monat 6</b>	
<b><i>Kommunikation</i></b>	
Verbesserung	
n/N (%) <sup>a</sup>	0 (0,0)
Verschlechterung	
n/N (%) <sup>a</sup>	1 (5,6)
Keine Veränderung	
n/N (%) <sup>a</sup>	2 (11,1)
Fehlende Daten zu einem der Analysezeitpunkte	
n/N (%) <sup>a</sup>	15 (83,3)
<b><i>Alltagskompetenzen</i></b>	
Verbesserung	
n/N (%) <sup>a</sup>	1 (5,6)
Verschlechterung	
n/N (%) <sup>a</sup>	1 (5,6)
Keine Veränderung	
n/N (%) <sup>a</sup>	1 (5,6)
Fehlende Daten zu einem der Analysezeitpunkte	
n/N (%) <sup>a</sup>	15 (83,3)
<b><i>Sozialisierung</i></b>	
Verbesserung	
n/N (%) <sup>a</sup>	1 (5,6)
Verschlechterung	
n/N (%) <sup>a</sup>	1 (5,6)
Keine Veränderung	
n/N (%) <sup>a</sup>	1 (5,6)
Fehlende Daten zu einem der Analysezeitpunkte	
n/N (%) <sup>a</sup>	15 (83,3)
<b><i>Motorische Fähigkeiten</i></b>	
Verbesserung	
n/N (%) <sup>a</sup>	0 (0,0)
Verschlechterung	
n/N (%) <sup>a</sup>	1 (5,6)

<b>Studie ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
Keine Veränderung	
n/N (%) <sup>a</sup>	2 (11,1)
Fehlende Daten zu einem der Analysezeitpunkte	
n/N (%) <sup>a</sup>	15 (83,3)
<b>Problemverhalten</b>	
Verbesserung	
n/N (%) <sup>a</sup>	1 (5,6)
Verschlechterung	
n/N (%) <sup>a</sup>	2 (11,1)
Keine Veränderung	
n/N (%) <sup>a</sup>	0 (0,0)
Fehlende Daten zu einem der Analysezeitpunkte	
n/N (%) <sup>a</sup>	15 (83,3)
Quelle: (4) a: Deskriptive Angabe der Anzahl bzw. des Anteils der Studienteilnehmer mit Ereignis. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II nach sechs Monaten im Vergleich zur Baseline konnte nicht adäquat ausgewertet werden, da nicht genügend Daten zu beiden Analysezeitpunkten vorlagen.



#### 4.3.2.3.3.8 Nebenwirkungen

##### 4.3.2.3.3.8.1 Auftreten von unerwünschten Ereignissen

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

Tabelle 4-112: Operationalisierung von Auftreten von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	<p><u>Beschreibung des Endpunktes</u></p> <p>Das Auftreten von UE wurde über die gesamte Behandlungsdauer hinweg dokumentiert. Zur Erhebung der Nebenwirkungen wurden nicht schwerwiegende UE vom Zeitpunkt der ersten Dosierung bis zum Studienende und SUE bereits ab Einreichung der Einverständniserklärung bis zum Studienende erhoben und gemäß MedDRA Version 21.1 auf SOC- und PT-Ebene kodiert. Die Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 näher beschrieben.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis des Safety Analysis Sets. Dieses umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Folgende UE wurden dokumentiert und analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate UE, SUE, UE milden/moderaten/schweren Grades; UE, die zum Abbruch der Studienmedikation/zum Abbruch der Studie/zum Tod geführt haben; UE von besonderem Interesse</li> </ul> <p>Gemäß der Studiendokumente waren milde, moderate, schwere UE, SUE und UE von besonderem Interesse wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Milde UE: Asymptomatische oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention angezeigt</li> <li>• Moderate UE: Minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention angezeigt; Beeinträchtigung von altersgerechten, alltäglichen Aktivitäten (z. B. Zubereitung von Mahlzeiten, Erledigung von Einkäufen, etc.)</li> <li>• Schwere UE: Schwere oder medizinisch signifikante, aber nicht unmittelbar lebensbedrohliche Symptome; Hospitalisierung oder längere Krankenhausaufenthalte angezeigt; beeinträchtigend, Einschränkung der Selbstversorgung und alltäglicher Aktivitäten (z. B. Baden, An- und Ausziehen; Toilettengang, etc.); ODER lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention angezeigt; ODER tödlich aufgrund von UE</li> <li>• SUE: welche zum Tod geführt haben; welche ein unmittelbares Risiko zu Versterben mit sich gebracht haben; welche zur Hospitalisierung oder zu einer Verlängerung der Hospitalisierung geführt haben; welche zu einer persistenten oder signifikanten Beeinträchtigung geführt haben; welche eine Intervention nach sich gezogen haben, um die zuvor genannten Punkte zu vermeiden; Vorliegen einer kongenitalen Anomalie oder eines Geburtsfehlers</li> <li>• UE von besonderem Interesse: ALT oder AST &gt; 3xULN; schwere oder schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle, auch solche, die zu einer Unterbrechung/einem Abbruch der Studienmedikation geführt haben</li> </ul>

<p>Zudem wurden die UE wie folgt nach SOC und PT ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind <sup>a</sup></li> </ul> <p>Für die Analyse der Nebenwirkungen wurden im Zeitraum Monate 1-6 die Anzahl/der Anteil der Studienteilnehmer mit Ereignis (n/N (%)) dargestellt.</p>
<p>Quelle: (15, 16)</p> <p>a: Gemäß G-BA-Vorgabe sollen zudem für schwere UE und SUE jene Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, auf SOC- und PT-Ebene ausgewertet werden. Da in der Studie ILLUMINATE-B nur ein SUE aufgetreten ist, wurde dies nicht durchgeführt. Darüberhinaus sollten gemäß G-BA-Vorgabe für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad jene Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, auf SOC- und PT-Ebene ausgewertet werden. Auch diese Analyse wurde nicht durchgeführt, da sie aufgrund der geringen Patientenzahlen in der Studie ILLUMINATE-B bereits durch die Analyse aller UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, abgedeckt war.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

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

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

Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)</b>						
Auftreten von unerwünschten Ereignissen	hoch <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>Quelle: (15, 16)</p> <p>a: Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase III Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO §5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zugeordnet wird und demnach als potenziell hoch verzerrt anzusehen ist. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis der Safety-Population, welche alle Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation Lumasiran erhalten haben und mindestens einen validen Oxalat-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3-6 aufwiesen. Die Safety-Population entspricht der ITT-Population. Es ergeben sich keine Unstimmigkeiten zwischen dem Studienprotokoll, dem Studienbericht, dem Statistischen Analyseplan sowie den Datenbanken klinischer Studien. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Erhebung des Endpunktes Auftreten von unerwünschten Ereignissen ist mithilfe objektiver Dokumentation und somit ergebnisunabhängig erfolgt. Die Bewertung des Auftretens von unerwünschten Ereignissen ist zwar anhand objektiver und standardisierter Methoden erfasst worden, dennoch kann die Erhebung durch das offene Studiendesign durch das subjektive Empfinden der Studienteilnehmer und/oder des medizinischen Personals subjektiv geprägt und somit potenziell verzerrt sein. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Auftreten von unerwünschten Ereignissen aufgrund des offenen Studiendesigns insgesamt als hoch eingestuft.

*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.*

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Auftreten von unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse

<b>Studie ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>Jegliche UE</b>	
n/N (%)	18/18 (100,0)
<b>UE milden Grades</b>	
n/N (%)	13/18 (72,2)
<b>UE moderaten Grades</b>	
n/N (%)	5/18 (27,8)
<b>UE schweren Grades</b>	
n/N (%)	0/18 (0,0)
<b>SUE</b>	
n/N (%)	1/18 (5,6)
<b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben</b>	
n/N (%)	0/18 (0,0)

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben</b>	
n/N (%)	0/18 (0,0)
<b>UE, die zum Tod geführt haben</b>	
n/N (%)	0/18 (0,0)
<b>Jegliche UE von besonderem Interesse</b>	
n/N (%)	0/18 (0,0)
Quelle: (4) Studienteilnehmer, die mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Kategorie aufwiesen, wurden in dieser Kategorie nur einmal gewertet. a: UE schweren Grades umfassen zum einen alle UE schweren Grades und zum anderen alle UE nicht dokumentierter Schwere. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Während der sechsmonatigen Behandlung mit Lumasiran wiesen 100 % der Studienteilnehmer mindestens ein UE auf, welche nahezu alle milden oder moderaten Grades waren. Ein Studienteilnehmer (5,6 %) wies ein SUE in Form einer viralen Infektion auf, welche auskuriert werden konnte. Keiner der Studienteilnehmer erlitt ein UE, welches zum Abbruch der Studienmedikation oder der Studie geführt hat. Es traten keine Todesfälle auf.

Zusätzlich zu der dargestellten Auswertung der Gesamtraten, erfolgte eine Detailanalyse nach SOC und PT für jene UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für das Auftreten von jeglichen UE ( $\geq 10$  % in mindestens einem Studienarm) nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Analyse

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
n/N (%)	2/18 (11,1)
<b>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
n/N (%)	8/18 (44,4)
<b>PT Diarrhoe</b>	
n/N (%)	2/18 (11,1)
<b>PT Übelkeit</b>	
n/N (%)	2/18 (11,1)
<b>PT Zahnen</b>	
n/N (%)	2/18 (11,1)

<b>Studie ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>PT Erbrechen</b>	
n/N (%)	4/18 (22,2)
<b>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
n/N (%)	10/18 (55,6)
<b>PT Reaktion an der Injektionsstelle</b>	
n/N (%)	3/18 (16,7)
<b>PT Fieber</b>	
n/N (%)	7/18 (38,9)
<b>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
n/N (%)	15/18 (83,3)
<b>PT Bronchitis</b>	
n/N (%)	2/18 (11,1)
<b>PT Gastroenteritis</b>	
n/N (%)	2/18 (11,1)
<b>PT Nasopharyngitis</b>	
n/N (%)	2/18 (11,1)
<b>PT Rhinitis</b>	
n/N (%)	4/18 (22,2)
<b>PT Infektion der oberen Atemwege</b>	
n/N (%)	4/18 (22,2)
<b>SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
n/N (%)	3/18 (16,7)
<b>SOC Untersuchungen</b>	
n/N (%)	2/18 (11,1)
<b>SOC Erkrankungen des Nervensystems</b>	
n/N (%)	2/18 (11,1)
<b>PT Kopfschmerzen</b>	
n/N (%)	2/18 (11,1)
<b>SOC Psychiatrische Erkrankungen</b>	
n/N (%)	2/18 (11,1)
<b>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
n/N (%)	6/18 (33,3)
<b>PT Husten</b>	
n/N (%)	2/18 (11,1)

Studie <b>ILLUMINATE-B</b>	<b>Lumasiran (N = 18)</b>
<b>PT Schmerzen des Mund- und Rachenraums</b>	
n/N (%)	2/18 (11,1)
<b>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
n/N (%)	3/18 (16,7)
Quelle: (4) Studienteilnehmer, die mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Kategorie aufwiesen, wurden in dieser Kategorie nur einmal gewertet. a: UE schweren Grades umfassen zum einen alle UE schweren Grades und zum anderen alle UE nicht dokumentierter Schwere. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Zu den UE, welche bei  $\geq 10\%$  der Studienteilnehmer auftraten, zählten solche der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Untersuchungen, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Der Großteil der hier beobachteten UEs auf SOC-Ebene wurde auch in der Studie ILLUMINATE-A bei  $\geq 10\%$  der Studienteilnehmer beobachtet.

Auf PT-Ebene traten bei den Studienteilnehmern am häufigsten Fieber (38,9 %), Erbrechen, Rhinitis und Infektionen der oberen Atemwege (je 22,2 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (16,7 %) auf.

#### 4.3.2.3.3.9 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.*

Für die Studie ILLUMINATE-B werden im Folgenden keine Subgruppen-Analysen vorgelegt, da es sich hier um eine nicht vergleichende Studie handelt und somit die Effekte nicht daraufhin untersucht werden können, ob sie bezüglich der Behandlungseffekte gleichgerichtet oder entgegengesetzt sind. Eine ausführliche Darstellung aller Subgruppen-Analysen wurde bereits für die vergleichende Studie ILLUMINATE-A durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2 und Anhang 4-G).

**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).

Studie	Quellen
ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)	Studienprotokoll (15): <i>„An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Infants and Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1.“</i>
	Studienbericht (5)
	Statistischer Analyseplan (16): <i>„An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Infants and Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1.“</i>
	Zusatzanalysen/Nachberechnungen (4)
	Registereinträge (90)

#### 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 4.3.2.3 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Laut Anerkennung des OD-Status in der EU vom 07. Juni 2013 (EU/3/13/1127) handelt es sich bei Lumasiran um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung nach der Verordnung der EG Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (8). Der OD-Status von Lumasiran wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses des Arzneimittels bestätigt (9). Basierend auf dem OD-Status von Lumasiran gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Lumasiran gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 des SGB V durch die Zulassung (erteilt durch die EU-Kommission am 19.11.2020) als belegt.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Lumasiran wurden die Zulassungsstudien ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003) und ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004) herangezogen.

Bei der Studie ILLUMINATE-A handelt es sich um eine randomisierte klinische Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in welcher PH1-Patienten im Alter von  $\geq 6$  Jahren mit Lumasiran (plus patientenindividueller Therapie) oder Placebo (plus patientenindividueller Therapie) behandelt wurden. Die Studie ILLUMINATE-A umfasst eine sechsmonatige doppelblinde Studienphase, gefolgt von einer dreimonatigen einfach verblindeten, einarmigen Verlängerungsphase und einer bis zu 51-monatigen offenen Verlängerungsphase.

Die Studie ILLUMINATE-B ist eine einarmige, unverblindete klinische Phase-III-Studie, in welcher PH1-Patienten im Alter von  $< 6$  Jahren über einen Zeitraum von sechs Monaten (primäre Analyse) mit Lumasiran (plus patientenindividueller Therapie) behandelt wurden, mit anschließender bis zu 54-monatiger Verlängerungsphase.

##### **Evidenzstufe und Verzerrungspotential**

Bei diesen beiden Zulassungsstudien für Lumasiran handelt es sich um Studien der Evidenzstufe I b „randomisierte Studien“ (ILLUMINATE-A) bzw. Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ (ILLUMINATE-B). Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lumasiran erfolgte auf Basis der entsprechenden Studiendokumente (5, 6, 13, 15). Beide Studien wurden anhand etablierter Standards (CONSORT bzw. TREND) dargestellt und im Hinblick auf ihre Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität beurteilt.

Zudem wurde das Verzerrungspotential anhand der Cochrane-Kriterien bewertet (Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie ILLUMINATE-A aufgrund des vergleichenden, doppelblinden Studiendesigns als niedrig bewertet, während bei der Studie ILLUMINATE-B aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns von einer hohen Verzerrung auf Studienebene auszugehen ist.



### **Vergleichstherapie und Validität der Endpunkte**

In der doppelblinden Phase der Studie ILLUMINATE-A wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran gegenüber der Placebo-basierten Behandlung im Kontrollarm untersucht, wobei die Studienteilnehmer beider Behandlungsarme zusätzlich eine patientenindividuelle Therapie erhielten, die bspw. Hyperhydratation sowie die Einnahme von Pyridoxin oder Kristallisationsinhibitoren umfasste. Das Behandlungsregime im Kontrollarm spiegelt folglich Best-Supportive-Care wider, welche aktuell Versorgungsstandard von PH1-Patienten in Deutschland ist. Best-Supportive-Care wurde zudem durch den G-BA in einem Beratungsgespräch am 10.06.2020 als zVT im Anwendungsgebiet bestimmt (Modul 3, Abschnitt 3.1.1). Folglich repräsentiert die Behandlung im Kontrollarm der Studie ILLUMINATE-A die durch den G-BA festgelegte zVT.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Lumasiran erfolgt auf Basis der vergleichenden Studie ILLUMINATE-A. Zusätzlich werden unterstützend die Ergebnisse der einarmigen Studie ILLUMINATE-B herangezogen. Die Ergebnisse beider Studien gründen auf den patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind dabei als valide einzustufen (Abschnitt 4.2.5.2). Zur Nutzendimension Mortalität wurden keine Daten erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Nutzendimension Nebenwirkungen ausgewertet. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudien ILLUMINATE-A und -B sind in Abschnitt 4.3 transparent dargestellt.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.3 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.*

Lumasiran ist indiziert für die Behandlung der PH1 bei Erwachsenen und Kindern von der Geburt bis zum 18. Lebensjahr (1). Die PH1 ist eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankung, bei welcher es aufgrund eines Enzymdefekts zu einer exzessiven Überproduktion von Oxalsäure in der Leber kommt. Die hohen Mengen an Oxalsäure werden vornehmlich über den Urin ausgeschieden, sodass dieser mit dem Metaboliten übersättigt wird und sich Kalzium-Oxalat-Kristalle bilden. Diese lagern sich in erster Konsequenz im Nierengewebe ab, wodurch es in den Betroffenen zu Beschwerden des Urogenitaltrakts kommt. So leiden viele PH1-Patienten unter einer wiederkehrenden Urolithiasis und sie entwickeln eine Nephrokalzinose. Aufgrund der Oxalat-Ablagerungen kommt es zu fortwährenden Entzündungserscheinungen an den renalen Tubuli, wodurch die Nieren schwere Schädigungen erleiden. Im Krankheitsverlauf nimmt die Nierenfunktion der Patienten sukzessive ab und die Patienten erleiden ein terminales Nierenversagen, sodass sie auf eine Nierenersatztherapie angewiesen sind und somit nicht nur an den Krankheitssymptomen, sondern auch an den Einschränkungen im Alltag leiden. Da die Ausscheidung des Oxalats mit abnehmender Nierenfunktion nur unvollständig erfolgt steigt der Oxalatspiegel im Plasma an. Dies hat zur Folge, dass es im gesamten Körper zu einer systemischen Oxalose kommt, bei welcher sich Kalzium-Oxalat-Kristalle an unterschiedlichen Geweben ablagern und sämtliche körperliche Funktionen einschränken können. Die systemische Oxalose geht mit einem enormen Leidensdruck und einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Die PH1 äußert sich vornehmlich bereits im Kindesalter und verläuft umso schwerer, je früher sie auftritt. Jedoch entwickeln einige Patienten mit milderem Verlauf erst Symptome im Erwachsenenalter.

Die derzeitigen Therapiemöglichkeiten wie Kristallisationsinhibitoren und die Hyperhydratation sind nicht in der Lage den Krankheitsverlauf relevant zu beeinflussen. Auch die Dialyse ist lediglich dazu im Stande die systemische Oxalose und seine Auswirkungen zu verzögern. Die Gabe von Vitamin B6 führt lediglich in einem kleinen Bruchteil der Patientenpopulation zu einem vollständigen Ansprechen. Die einzig kausal wirkende Therapie der PH1 besteht in der kombinierten Leber-Nieren-Transplantation. Der therapeutische Bedarf an gezielt wirksamen medikamentösen Therapien in der Indikation PH1 ist demzufolge enorm. Dabei ist das primäre Ziel bei der kausalen Behandlung der PH1 die effektive Senkung bzw. die Normalisierung des Oxalatspiegels im Urin und im Folgenden im Plasma. Auf diese Weise könnte die sukzessive Nierenschädigung verhindert sowie die urogenitale Symptomatik verbessert und das Risiko einer systemischen Oxalose minimiert werden.

Mithilfe des RNA-Interferenz-basierten Wirkprinzips, aufgrund dessen gezielt die Oxalsäureüberproduktion gestoppt und durch die Spezifität ein überaus günstiges Sicherheitsprofil erzeugt werden kann, dient Lumasiran der Beseitigung der pathophysiologischen Erkrankungsursache der PH1. Lumasiran steht allen PH1-Patienten zur Verfügung und stellt eine notwendige Erweiterung der derzeit unzureichenden Therapiemöglichkeiten in der Indikation PH1 dar.

Basierend auf dem OD-Status gelten der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Lumasiran im Anwendungsgebiet Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen als belegt, weshalb im Folgenden allein das Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels bewertet wird. Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Lumasiran erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3 dargestellten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B. Eine Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Ergebnisse beider Studien ist in Tabelle 4-116 wiedergegeben. Zudem wurde in diesen Tabellen das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene bewertet.

Da die Subgruppenanalysen für die Studie ILLUMINATE-A (Abschnitt 4.3.1.3.2) keinen konsistenten Behandlungseffekt von Lumasiran über die verschiedenen Subgruppencharakteristika hinweg belegen konnten, werden in Tabelle 4-116 allein die Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation dargestellt.

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

Tabelle 4-116: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ILLUMINATE-A und -B und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>			
Im Rahmen dieser Nutzendimension wurden keine Endpunkte erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Nutzendimension Nebenwirkungen berichtet.			
<b>Morbidität</b>			
<b>Veränderung des Oxalatspiegels im Urin</b>			
ILLUMINATE-A Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin zu Monat 3-6 <sup>a,b</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-53,55 (4,32) [-62,31; -44,78] p = 1,69 x 10 <sup>-14</sup>	beträchtlich
ILLUMINATE-B Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben zu Monat 3-6 <sup>a,c</sup>	Veränderung des LS-MW (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-71,97 (2,71) [-77,52; -66,42] p = 4,26 x 10 <sup>-21</sup>	
<b>Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma</b>			
ILLUMINATE-A Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma zu Monat 3-6 (auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets) <sup>a,d</sup>	Differenz der LS-MW-Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-39,48 (5,18) [-50,10; -28,87] p = 2,86 x 10 <sup>-8</sup>	beträchtlich
ILLUMINATE-B Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma zu Monat 3-6 (auf Basis des Plasma Oxalate Analysis Sets) <sup>a,d</sup>	LS-MW (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-39,35 (4,79) [-49,43; -29,28] p = 1,781 x 10 <sup>-7</sup>	

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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen</b>			
ILLUMINATE-A Gesamtrate an Studienteilnehmern mit Nierensteinen in den Monaten 1-6°	RR [95 %-KI] p-Wert	1,25 [0,28; 5,59] p = 0,7709	nicht quantifizierbar
ILLUMINATE-B Gesamtrate an Steinereignissen 12 Monate vor Einverständniserklärung vs. 12 Monate nach Beginn der Lumasiran-Behandlung	Steinereignisse pro 100 Patiententage	0,07 vs. 0,04	
<b>Veränderung in der Nephrokalzinose</b>			
ILLUMINATE-A Veränderung der Nephrokalzinose zu Monat 6			nicht quantifizierbar
- Verbesserung des Schweregrades	n/N (%)	3/26 (11,5) vs. 0/13 (0,0)	
- Verschlechterung des Schweregrades	n/N (%)	0 (0,0) vs. 1/13 (7,7)	
- Keine Veränderung des Schweregrades	n/N (%)	19/26 (73,1) vs. 11/13 (84,6)	
- Unbestimmtes Ansprechen	n/N (%)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
ILLUMINATE-B Verbesserung der Nephrokalzinose zu Monat 6			
- Verbesserung des Schweregrades	n/N (%)	8/14 (57,1)	
- Verschlechterung des Schweregrades	n/N (%)	0/14 (0,0)	
- Keine Veränderung des Schweregrades	n/N (%)	10/18 (55,6)	
- Unbestimmtes Ansprechen	n/N (%)	0/10 (0,0)	

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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Veränderung der Nierenfunktion</b>			
ILLUMINATE-A Veränderung der Nierenfunktion zu Monat 6	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-0,42 (4,43) [-9,43; 8,58] p = 0,9248	nicht quantifizierbar
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,07 [-0,74; 0,60]	
ILLUMINATE-B Veränderung der Nierenfunktion anhand eGFR zur Baseline vs. eGFR zu Monat 6	MW (SD)	112,80 (27,63) vs. 110,83 (25,23)	
<b>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS</b>			
ILLUMINATE-A Absolute Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS zu Monat 6	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	4,8 (4,18) [-3,7;13,3] p = 0,2573	nicht quantifizierbar
	Hedges' g [95 %-KI]	0,37 [-0,36; 1,09]	
ILLUMINATE-B	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		
<b>Veränderung des Wachstums</b>			
ILLUMINATE-A	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-A wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		
ILLUMINATE-B Veränderung des Wachstums zu Monat 6			
Veränderung der Körpergröße anhand entsprechender z-Scores zur Baseline vs. Monat 6	Veränderung des MW (SEM)	0,14 (0,09)	nicht quantifizierbar
Veränderung des Körpergewichts anhand entsprechender z-Scores zur Baseline vs. Monat 6	Veränderung des MW (SEM)	0,06 (0,08)	

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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II</b>			
ILLUMINATE-A	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-A wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		
ILLUMINATE-B Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II zu Monat 6	Aufgrund der unzureichenden Rücklaufquoten wurden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht für die Bewertung herangezogen.		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0</b>			
ILLUMINATE-A Absolute Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0 zu Monat 6			nicht quantifizierbar
- Physische Subskala des SF-12	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-3,0 (4,22) [-12,1; 6,1] p = 0,4853	
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,40 [-1,46; 0,67]	
- Mentale Subskala des SF-12	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	3,7 (4,46) [-5,9; 13,3] p = 0,4211	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,59 [-0,50; 1,66]	
- Krankheitslast der Nierenerkrankung	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	3,5 (10,71) [-19,5; 26,5] p = 0,7478	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,21 [-0,84; 1,25]	

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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
- Symptome und Probleme der Nierenerkrankung	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-0,3 (9,24) [-20,1; 19,5] p = 0,9742	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,35 [-0,71; 1,39]	
- Auswirkung der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	6,0 (5,70) [-6,3; 18,3] p = 0,3110	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,70 [-0,40; 1,78]	
ILLUMINATE-B	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		
<b>Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL</b>			
ILLUMINATE-A Absolute Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL zu Monat 6			
- Probleme mit Gesundheit und Aktivitäten	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-11,0 (5,26) [22,2; 0,2] p = 0,0543	nicht quantifizierbar
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,84 [-1,82; 0,16]	
- Probleme mit Stimmungen/Gefühlen	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	0,1 (5,78) [-12,3; 12,4] p = 0,9925	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,42 [-0,55; 1,37]	



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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
- Probleme im Umgang mit Anderen	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	0,6 (5,81) [-11,8; 13,0] 0,9219	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,38 [-0,58; 1,33]	
- Probleme in der Schule	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-8,6 (8,97) [27,7; 10,5] p = 0,3538	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,08 [-0,87; 1,03]	
- Gesamtscore	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-4,3 (4,69) [-14,3; 5,7] p = 0,3690	
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,09 [-1,03; 0,86]	
- Gesamtscore psychosoziale Gesundheit	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	-2,7 (5,57) [-14,5; 9,2] p = 0,6382	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,32 [-0,64; 1,27]	
- ESRD Total Score	Differenz der LS-MW- Veränderung (SEM) [95 %-KI] p-Wert	8,8 (6,35) [-5,2; 22,8] p = 0,1949	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,78 [-0,34; 1,86]	
ILLUMINATE-B	Im Rahmen der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt erhoben.		

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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Nebenwirkungen</b>			
<b>Auftreten von unerwünschten Ereignissen</b>			
<b>Jegliche UE</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	1,22 [0,82; 1,82] p = 0,2682	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	18/18 (100,0)	
<b>UE milden Grades</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	1,25 [0,77; 2,02] p = 0,3205	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	13/18 (72,2)	
<b>UE moderaten Grades</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	1,75 [0,42; 7,27] p = 0,4261	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	5/18 (27,8)	
<b>UE schweren Grades</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	n. e.	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	0/18 (0,0)	
<b>SUE</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	n. e.	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	1/18 (5,6)	

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

Endpunkt Studie Analyse	Statistisches Maß	Ergebnis ILLUMINATE-A: Lumasiran vs. Placebo ILLUMINATE-B: Lumasiran	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben</b>			
ILLUMINATE-A	RD [95 %-KI] p-Wert	0,04 [-0,07; 0,15] p = 0,4868	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	0/18 (0,0)	
<b>UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	n. e.	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	0/18 (0,0)	
<b>UE, die zum Tod geführt haben</b>			
ILLUMINATE-A	RR [95 %-KI] p-Wert	n. e.	kein Schaden
ILLUMINATE-B	n/N (%)	0/18 (0,0)	
<p>Quelle: (3-7)</p> <p>Die statistischen Analysen der einzelnen Endpunkte sind in dem Abschnitt 4.2.5.2 und in den Ergebnistabellen der Hauptanalysen (siehe Abschnitte 4.3.1.3 und 4.3.2.3.3) im Detail beschrieben.</p> <p>a: Für die Endpunkte Veränderung des Oxalatspiegels im Urin und im Plasma sind in dieser Tabelle allein die primären Analysen der Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B in dieser Tabelle darstellt. Für eine detaillierte Darstellung weitere Analysen zu diesen Endpunkten siehe die Abschnitte 4.3.1.3.1.2.1, 4.3.1.3.1.2.2, 4.3.2.3.3.1, 4.3.2.3.3.2.1.</p> <p>b: Der Oxalatspiegel im 24 h-Urin ist angegeben in mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>.</p> <p>c: Der Oxalat-Kreatinin-Quotient ist angegeben in mmol/mmol.</p> <p>d: Der Oxalatspiegel im Plasma ist angegeben in µmol/l.</p> <p>e: Für die Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen sind in dieser Tabelle allein die primären Analysen der Studie ILLUMINATE-A dargestellt. Weitere Analysen zu diesem Endpunkt sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 ausgeführt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Nachfolgend werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B unter Berücksichtigung krankheitsrelevanter Aspekte und der therapeutischen Bedeutung näher diskutiert, um folglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Lumasiran abzuleiten.

### **Mortalität**

Die Mortalität und die Verlängerung des Gesamtüberlebens sind gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (17). In beiden Studien ILLUMINATE-A und -B sind keine Endpunkte der Nutzendimension Mortalität erhoben worden. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension Nebenwirkungen.

### **Morbidität**

#### ***Veränderung des Oxalatspiegels im Urin***

PH1-Patienten leiden aufgrund eines Defekts eines peroxisomalen Enzyms in der Leber unter einer teils massiv erhöhten Oxalsäurelast. Die entstehenden Oxalat-Kristalle lagern sich zuerst vornehmlich im Urogenitaltrakt ab und sorgen dort für die verschiedenen patientenindividuellen Symptome der PH1 (21, 22). Die wiederkehrende Urolithiasis und die damit möglicherweise einhergehenden heftigen Schmerzen, die Hospitalisierungen, die Nephrokalzinose und der stetige Verlust der Nierenfunktion werden durch die Oxalat-Kristalle bedingt. Diese lagern sich an den renalen Tubuli ab und bewirken dort chronische Entzündungsprozesse, die zu fibrotischen Prozessen und einer progressiven Schädigung der Tubuli führen (23, 24). PH1-Patienten erleiden wegen dieser Entzündungsprozesse gesichert im Verlauf ihres Lebens ein Nierenversagen. Daher ist die frühzeitige Initiierung einer kausalen Therapie der PH1-Patienten entscheidend, um die Progression der Erkrankung maßgeblich zu verbessern und bestenfalls frühzeitig aufzuhalten.

Der Wirkstoff Lumasiran kann aufgrund seiner Beschaffenheit gezielt von Hepatozyten aufgenommen werden und somit am hauptsächlichen Syntheseort der Oxalsäure wirken. Durch die Inhibierung des Enzyms Glykolatoxidase (GO) wird der Shunt-Mechanismus, welcher aufgrund des Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase (AGT)-Defekts zum Tragen kommt, unterbrochen und die Überproduktion der Oxalsäure in der Leber folglich verhindert. Deshalb eignet sich Lumasiran zur spezifischen, ursächlichen Behandlung der PH1, indem es gezielt die Oxalsäurelast im Körper herabsenkt und somit die Ursache der Erkrankung eliminiert. Die Wirkweise von Lumasiran zeigt sich daher unmittelbar dadurch, dass der Oxalatspiegel im Urin herabgesenkt wird.

In den Studien ILLUMINATE-A sowie ILLUMINATE-B konnte gezeigt werden, dass der Oxalatspiegel im Urin mithilfe der Behandlung mit Lumasiran effektiv und rasch und anhaltend (siehe auch Abbildung 4-3) gesenkt werden konnte (ILL-A: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -53,55 [-62,31; -44,78], p-Wert:  $1,69 \times 10^{-14}$ ; ILL-B: Veränderung des LS-MW [95 %-KI]: -71,97 [-77,52; -66,42], p-Wert:  $4,26 \times 10^{-21}$ ). Dieser positive Behandlungseffekt von Lumasiran auf den Oxalatspiegel im Urin konnte zudem durchweg in zahlreichen Sensitivitätsanalysen bestätigt werden. Somit konnte insgesamt klar nachgewiesen werden, dass Lumasiran der Überproduktion von Oxalat und damit der maßgeblichen Krankheitsursache im Vergleich zum Standard of Care effektiv entgegenwirkt.

Anhand der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.3 umfangreich dargestellten Ergebnisse zur **Veränderung des Oxalatspiegels im Urin** lässt sich ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*** von Lumasiran gegenüber der Kontrolltherapie ableiten.

#### ***Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma***

Die Oxalsäurelast in PH1-Patienten erhöht sich im Verlauf der Erkrankung auch im Plasma, da mit abnehmender Nierenfunktion das Oxalat nicht mehr hinreichend über die Nieren ausgeschieden werden kann (32). Die Ablagerungen von Oxalat-Kristallen dehnen sich ab diesem Stadium auf den ganzen Körper aus und führen in den Betroffenen mit der Zeit zu einer systemischen Oxalose. Diese stellt eine erhebliche Eskalation der PH1 dar, da sämtliche Organe geschädigt und Körperfunktionen beeinträchtigt werden können. Die systemische Oxalose geht mit einer massiv erhöhten Krankheitslast und einem hohen Sterberisiko einher (18, 32, 33).

In den Studien ILLUMINATE-A und -B konnte gezeigt werden, dass durch die effektive Senkung der Oxalsäureproduktion in der Leber auch der Oxalatspiegel im Plasma effektiv, rasch und anhaltend gesenkt werden konnte (ILL-A: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -39,48 [-50,10; -28,87], p-Wert:  $2,86 \times 10^{-8}$ ; ILL-B: Veränderung des LS-MW [95 %-KI]: -39,35 [-49,43; -29,28], p-Wert:  $1,781 \times 10^{-7}$ ). Trotz der Tatsache, dass sich die Studienteilnehmer per Ausschlusskriterium in einem frühen Stadium ihrer Erkrankung befunden haben, konnte bereits ein markanter und statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Behandlung im Kontrollarm in Bezug auf die Verringerung des Oxalats im Plasma nachgewiesen werden.

Anhand der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.3 umfangreich dargestellten Ergebnisse zur **Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma** lässt sich ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*** von Lumasiran gegenüber der Kontrolltherapie ableiten.

#### ***Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen***

Aufgrund der Oxalat-Ablagerungen in der Niere kommt es charakteristischerweise in PH1-Patienten zu wiederkehrenden Steinereignissen, die teilweise mit massiven Schmerzen, Anurie, Hämaturie, Hospitalisierungen sowie operativen Eingriffen einhergehen und unmittelbar die Nierenfunktion gefährden können (18, 25). Die Verringerung der Inzidenz von Nierensteinen wurde in den Studien ILLUMINATE-A und -B untersucht. In der Studie ILLUMINATE-A konnte kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen beobachtet werden (RR [95 %-KI]: 1,25 [0,28; 5,59]; p-Wert: 0,7709).

Die Steinereignisrate lag in den mit Lumasiran behandelten Studienteilnehmern bereits 12 Monate vor Einverständniserklärung wesentlich höher als in den Studienteilnehmern des Kontrollarms (ILL-A: Steinereignisse pro Patientenjahr: 3,19 vs. 0,54). Dies zeigt, dass Studienteilnehmer, die zur Steinbildung neigen, vermehrt in den Behandlungsarm randomisiert wurden. Eine Verringerung der Steinbildung durch die Senkung der Oxalatlast ist erst mit der Zeit zu erwarten. Denn bereits existierende Oxalat-Ablagerungen haben das Potenzial Steinereignisse zu begünstigen. Weiterhin können bereits vor der Lumasiran-Behandlung gebildete Nierensteine zu einem Auftreten eines Steinereignisses führen. Demzufolge könnte die Detektion eines positiven Effektes von Lumasiran auf die Inzidenz von Nierensteinen erst zu einem späteren Zeitpunkt gegeben sein. Jedoch zeigen die Ergebnisse des Zeitraums Monat 6-12 bereits einen positiven Trend, hier sank die Steinereignisrate (Steinereignisse pro Patientenjahr) bei den Studienteilnehmern, die sich ursprünglich im Lumasiran-Arm befunden haben, auf 0,85.

Auch in der Studie ILLUMINATE-B konnte mithilfe der Lumasiran-Behandlung ein positiver Trend beobachtet werden. Zwar kann die Behandlung mit Lumasiran aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht mit einer Kontrollbehandlung verglichen werden, jedoch wurde die Steinereignisrate pro 100 Patiententage für den Zeitraum 12 Monate vor Einverständniserklärung mit der Steinereignisrate für den Zeitraum 12 Monate ab der ersten Lumasiran-Behandlung verglichen (0,07 vs. 0,04). Während in dem Zeitraum von sechs Monaten nach der ersten Lumasiran-Behandlung noch Nierensteine auftraten, wurden in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums keine Steinereignisse mehr beobachtet. Dies könnte eine positive Tendenz hin zu einer Verringerung der Inzidenz von Nierensteinen darstellen.

Insgesamt ist der **Zusatznutzen** von Lumasiran gegenüber der Kontrolltherapie für den Endpunkt **Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen** aufgrund des nicht-signifikanten Behandlungseffekts als **nicht-quantifizierbar** zu erachten.

### ***Veränderung der Nephrokalzinose***

Die Nephrokalzinose stellt ein charakteristisches Symptom der PH1 dar und entsteht durch die Oxalat-Ablagerungen im renalen Parenchym. Das Ausmaß der Nephrokalzinose weist eine Korrelation zu der Schwere der Urolithiasis und dem progressiven Nierenverlust auf (19, 41).

In den Studien ILLUMINATE-A und -B wurde die Veränderung des Nephrokalzinose-Schweregrades untersucht. Dabei wurde im Kontrollarm der Studie ILLUMINATE-A bei keinem der Studienteilnehmer eine Verbesserung und bei einem Studienteilnehmer eine Verschlechterung des Schweregrades festgestellt. Im Behandlungsarm verbesserte sich der Schweregrad der Nephrokalzinose bei drei Studienteilnehmern, während kein Studienteilnehmer eine Verschlechterung des Schweregrades erlitt. In der Studie ILLUMINATE-B verbesserte sich der Schweregrad der Nephrokalzinose in acht Patienten, während in keinem der Studienteilnehmer eine Verschlechterung beobachtet werden konnte.

Für den Endpunkt **Veränderung der Nephrokalzinose** zeigt sich für die Behandlung mit Lumasiran ein Vorteil der Behandlung mit Lumasiran gegenüber der Kontrollbehandlung, wodurch jedoch aufgrund des nicht-signifikanten Behandlungseffekts ein **nicht-quantifizierbarem Zusatznutzen** abgeleitet wird.

### ***Veränderung der Nierenfunktion***

Die PH1 ist gekennzeichnet durch die progressive Abnahme der Nierenfunktion bis hin zum terminalen Nierenversagen (21, 28, 44). Die Höhe des Oxalatspiegels im Urin ist dabei ein maßgeblicher Faktor für die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Nierenversagens (27). Die Progression zu einem höheren Stadium der Niereninsuffizienz verläuft nicht proportional, sodass es unerwartet zu einem beliebigen Zeitpunkt des Krankheitsverlaufes zu einem plötzlichen starken Fortschreiten der Erkrankung kommen kann. Daher ist die Beeinträchtigung der Nierenfunktion zwar progressiv, der zeitliche Verlauf der Progression jedoch patientenindividuell. Bereits Säuglinge können an einem terminalen Nierenversagen leiden, während viele Heranwachsende erst im Verlauf ihres Lebens ein Nierenversagen entwickeln. Statistisch steigt mit fortschreitendem Alter auch das Risiko eines Nierenversagens, weshalb rund 80 % der PH1-Patienten bis zur Vollendung der dritten Lebensdekade ein Nierenversagen erleiden (82).

Die Nierenfunktion wurde in den Studien ILLUMINATE-A und B anhand der Messung der eGFR erfasst. Über den Beobachtungszeitraum von sechs Monaten blieb die eGFR in den Studienteilnehmern weitgehend konstant (ILL-A: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -0,42 [-9,43; 8,58], p-Wert: 0,9248, Hedges' g [95 %-KI]: -0,07 [-0,74; 0,60]; ILL-B: MW (SD) zur Baseline vs. MW (SD) zu Monat 6: 112,80 (27,63) vs. 110,83 (25,23)). Das bedeutet, dass entgegen des progressiven Charakters der Erkrankung die Nierenfunktion während der Behandlung mit Lumasiran konstant blieb.

Das Ausmaß des **Zusatznutzens** für den Endpunkt **Veränderung der Nierenfunktion** wird daher als **nicht-quantifizierbar** erachtet, da der beobachtete Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen nicht signifikant war.

### ***Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS***

Der allgemeine Gesundheitszustand eines PH1-Patienten ist im Verlaufe der Erkrankung zunehmend beeinträchtigt. Durch die auftretenden Steinereignisse, den sukzessiven Verlust der Nierenfunktion und den Eintritt der folgenschweren systemischen Oxalose wird der eigene Gesundheitszustand von PH1 als eingeschränkt wahrgenommen (34, 39). In der Studie ILLUMINATE-A wurde der allgemeine Gesundheitszustand mithilfe der EQ-5D VAS durch die Patienten selbst bewertet. Die Einschätzung des selbstempfundenen Gesundheitszustandes lag bei den Studienteilnehmern, welche sich per Ausschlusskriterium, gemessen an der höchstens leicht bis mäßig eingeschränkten Nierenfunktion und dem Nicht-Vorliegen einer systemischen Oxalose, in einem frühen Stadium der Erkrankung befanden, bereits zur Baseline auf einem verhältnismäßig hohen Niveau (ILL-A: MW (SD): 83,3 (17,96)).

Dieser Zustand blieb im weiteren Verlauf in beiden Studienarmen erhalten, sodass keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen erkennbar waren (Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 4,8 [-3,7;13,3], p-Wert: 0,2573, Hedges' g [95 %-KI]: 0,37 [-0,36; 1,09]).

Bezüglich der **Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS** wird folglich ein *nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen* von Lumasiran abgeleitet.

### ***Veränderung des Wachstums***

Aufgrund der PH1 kommt es in Säuglingen und Kleinkindern zu teils massiven Gedeihstörungen, durch welche das Wachstum eines Kindes erheblich beeinträchtigt sein kann (18, 32, 33). Die Erhebung des Wachstums erfolgte in der Studie ILLUMINATE-B, welche PH1-Patienten von Geburt bis zu einem Alter von < 6 Jahren einschließt. Da in der Studie nur Patienten mit einer weitgehend leicht bis mäßig eingeschränkten Nierenfunktion und ohne Anzeichen einer systemischen Oxalose eingeschlossen wurden, verhielten sich die z-Scores für die Körpergröße und das Körpergewicht über den Studienverlauf zugunsten der PH1-Patienten unauffällig (Körpergröße: Veränderung des MW (SEM): 0,14 (0,09); Körpergewicht: Veränderung des MW (SEM): 0,06 (0,08)). Das bedeutet, dass sich während der Behandlung mit Lumasiran die Körpergröße und das Körpergewicht nicht maßgeblich markant von der Norm entwickelten (54).

Bezüglich der **Veränderung des Wachstums** wird der *Zusatznutzen* von Lumasiran als *nicht-quantifizierbar* erachtet.

### ***Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II***

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten wird die Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0***

Die PH1-bedingte Symptomatik sowie die derzeit verfügbaren therapeutischen Maßnahmen zur patientenindividuellen Therapie gehen mit teilweise massiven Einschnitten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Die starken körperlichen und emotionalen Belastungen, die sich im Verlauf der Erkrankung entwickeln hängen unmittelbar vom individuellen Krankheitsstadium ab. In der Studie ILLUMINATE-A wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität von den Studienteilnehmern in einem Alter von  $\geq 18$  Jahren anhand des KDQOL™-36 v.1.0 selbst bewertet. Dies stellt einen generischen Fragebogen zur Erfassung einer Nierenerkrankung dar. Wie bereits beschrieben war per Ausschlusskriterium eine weitgehend intakte Nierenfunktion oder eine lediglich milde/moderate Niereninsuffizienz bei allen Studienteilnehmern zu verzeichnen. Daher sind die Einschnitte in der Lebensqualität dieser Patienten noch wenig ausgeprägt und Ziel einer effektiven Behandlung wäre es, diesen Zustand möglichst aufrecht zu halten.



In der Studie ILLUMINATE-A wurden in den Behandlungsarmen dementsprechend keine markanten Unterschiede in Bezug auf die Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität verzeichnet, vielmehr blieb diese über den Behandlungszeitraum auf einem konstanten Niveau (Krankheitslast der Nierenerkrankung: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 3,5 [-19,5; 26,5], p-Wert: 0,7478, Hedges' g [95 %-KI]: 0,21 [-0,84; 1,25]; Symptome und Probleme der Nierenerkrankung: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -0,3 [-20,1; 19,5], p-Wert: 0,9742, Hedges' g [95 %-KI]: 0,35 [-0,71; 1,39]; Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 6,0 [-6,3; 18,3], p-Wert: 0,3110, Hedges' g [95 %-KI]: 0,70 [-0,40; 1,78]).

Da der Behandlungseffekt von Lumasiran innerhalb der Behandlungsdauer von 6 Monaten jedoch nicht signifikant unterschiedlich zur Kontrollbehandlung war, wird bezüglich der **krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.1.0** ein **nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** für Lumasiran abgeleitet.

#### ***Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL***

In der Studie ILLUMINATE-A wurde neben dem KDQOL™-36 v.1.0 ein weiteres Instrument zur Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität herangezogen. So wurde bei den Studienteilnehmern im Alter von < 18 Jahren der PedsQL eingesetzt, welches ein Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischer Nierenerkrankung darstellt. Ähnlich wie bereits für die übrigen Fragebögen ausgeführt, befanden sich die Studienteilnehmer in einem verhältnismäßig frühen Stadium der Erkrankung mit weitgehend gut erhaltener Nierenfunktion, sodass die Scores des PedsQL über den Behandlungszeitraum von sechs Monaten insgesamt konstant verlaufen und somit die krankheitsspezifischen Lebensqualität aufrecht erhalten blieb (Gesamtscore: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -4,3 [-14,3; 5,7], p-Wert: 0,3690, Hedges' g [95 %-KI]: -0,09 [-1,03; 0,86]; Gesamtscore psychosoziale Gesundheit: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: -2,7 [-14,5; 9,2], p-Wert: 0,6382, Hedges' g [95 %-KI]: 0,32 [-0,64; 1,27]; ESRD Gesamtscore: Differenz der LS-MW-Veränderung [95 %-KI]: 8,8,7 [-5,2; 22,8], p-Wert: 0,1949, Hedges' g [95 %-KI]: 0,78 [-0,34; 1,86]).

Schlussendlich ist für die **krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL** ein **nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** von Lumasiran abzuleiten.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Auftreten von UE***

Lumasiran ist ein Arzneimittel, dessen Wirkmechanismus auf RNA-Interferenz beruht, um spezifisch der Überproduktion von Oxalat bei PH1-Patienten entgegenzuwirken. Durch die Struktur des Wirkstoffes wird sichergestellt, dass Lumasiran gezielt und effizient in die Leberzellen, den hauptsächlichen Synthesort des Oxalats, aufgenommen wird und somit spezifisch am Ursprungsort der Erkrankung seine Wirkung entfaltet. Aufgrund dieser Spezifität ist davon auszugehen, dass Off-Target-Effekte, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen der Therapie führen können, bei der kausalen Behandlung mit Lumasiran überwiegend ausbleiben.

Dies wird beim Betrachten des Nebenwirkungsprofils in beiden Studien, ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B, anhand des Auftretens von UE deutlich. Die Untersuchung und Analyse der UE erfolgte anhand der vorgegebenen Systematik nach MedDRA auf SOC- und PT-Ebene, um somit eine hinreichend objektive Beurteilung der Nebenwirkungen zu gewährleisten. Durch das vergleichende Studiendesign der Studie ILLUMINATE-A war zudem ein direkter Vergleich des Auftretens von UE im Vergleich zur Kontrollbehandlung möglich.

In beiden Studien konnte nachgewiesen werden, dass nahezu alle UE, die unter Lumasiran aufgetreten sind, mild oder moderat in der Ausprägung waren. Lediglich einer von insgesamt 44 Studienteilnehmern, die zusammengefasst in beiden Studien mit Lumasiran behandelt wurden (N = 44), wies ein SUE auf (1 Studienteilnehmer aus der Studie ILLUMINATE-B). Dieser Studienteilnehmer wies ein SUE in Form einer viralen Infektion auf, welche auskuriert werden konnte. Auch hatte nur ein Studienteilnehmer die Studienmedikation aufgrund von UE unterbrochen, dieser Studienteilnehmer nahm an der Studie ILLUMINATE-A teil. Bei diesem Studienteilnehmer traten bereits etwa sechs Stunden nach Erhalt der zweiten Dosis Lumasiran Fatigue und Aufmerksamkeitsstörungen moderaten Schweregrades auf. Folglich erhielt der Studienteilnehmer zu Monat 2 keine weitere Dosis. Die UE klangen ab und der Studienteilnehmer führte die Behandlung mit Lumasiran zu Monat 3 fort. In beiden Studien wurden bei den Studienteilnehmern, die mit Lumasiran behandelt wurden, keine UE, die zum Abbruch der Studie oder zum Tode geführt haben, beobachtet.

Hinsichtlich der Gesamtraten an Studienteilnehmern mit UE jeglichen Grades, die bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm der ILLUMINATE-A aufgetreten sind, zeigte sich zwischen dem Lumasiran-Arm und dem Kontrollarm (84,6 % vs. 69,2 %) kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,22 [0,82; 1,82]; p-Wert: 0,2682).

Zu den UE, welche bei  $\geq 10$  % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm der Studie ILLUMINATE-A auftraten, zählten insbesondere solche der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie der Haut und des Unterhautgewebes. UE dieser SOC wurden auch der Studie ILLUMINATE-B unter der Behandlung mit Lumasiran beobachtet.

In der ILLUMINATE-A wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen auf SOC-Ebene bei Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zuungunsten von Lumasiran identifiziert (RD [95 %-KI]: 0,42 [0,14; 0,71]; p-Wert: 0,0047). Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bezüglich des Auftretens von UE auf SOC- und PT-Ebene wurden nicht identifiziert.

Insgesamt konnte durch die Ergebnisse beider Studien nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit Lumasiran insgesamt gut verträglich erscheint, da fast ausschließlich milde bzw. moderate UE aufgetreten sind, die gut behandelt werden können und somit nicht zur Unterbrechung der Behandlung und/oder zu weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen führen.

Zusammenfassend konnte bezüglich der Nutzendimension *Nebenwirkungen* in Bezug auf das **Auftreten unerwünschter Ereignisse** im Vergleich zur Placebo-basierten Therapie im Kontrollarm *kein Hinweis auf einen Schaden zu Ungunsten einer Behandlung mit Lumasiran* festgestellt werden.

### **Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Lumasiran**

Die PH1 ist eine genetisch bedingte, sich häufig im Kindesalter manifestierende und sehr seltene Erkrankung, bei welcher aufgrund eines Enzymdefekts eine Überproduktion von Oxalsäure in der Leber erfolgt. Die hohen Oxalsäure-Mengen bilden im Körper Oxalat-Ablagerungen, welche erst im Urogenitaltrakt und im Zuge einer systemischen Oxalose auch im gesamten Körper zu chronischen Entzündungsgeschehnissen und somit zu erheblichen Gewebsschädigungen führen können. Die PH1-Patienten leiden häufig aufgrund der Bildung von Nieren-/Harnsteinen unter starken Schmerzen, Urämie, müssen hospitalisiert werden oder Eingriffe über sich ergehen lassen, außerdem kommt es zu einer Nephrokalzinose. Im Verlauf der Erkrankung wird das Nierengewebe der PH1-Patienten so stark geschädigt, dass die Nierenfunktion verloren geht und die Patienten auf eine Nierenersatztherapie angewiesen sind. Abgesehen von einigen wenigen Patienten, die vollständig auf eine Behandlung mit Vitamin B6 ansprechen, ist die PH1 bisher durch keine medikamentöse Therapie adressierbar. Vielmehr sind die Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung auf eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation angewiesen. Es besteht folglich nachdrücklich der Bedarf an medikamentösen Therapien, die kausal in das Krankheitsgeschehen eingreifen. Der PH1 liegt die Überproduktion von Oxalsäure zugrunde. Alle Schädigungen, welche die verheerende Symptomatik der PH1 ausmachen, gehen unmittelbar von den Oxalat-Ablagerungen aus. Daher bedarf es einer Therapie, die in der Lage ist, die endogene Oxalsäure-Überproduktion, d. h. die Krankheitsnoxe, effektiv zu senken bzw. zu normalisieren. Da die Menge der endogenen Oxalsäure-Produktion über den Oxalatspiegel im Urin bzw. im Plasma gemessen werden kann, wurden diese Parameter in den Studien ILLUMINATE-A und -B untersucht. Die umfassenden Analysen dieser beiden Endpunkte in beiden Studien spiegeln das Vermögen der Behandlung mit Lumasiran wider die Oxalatlast der PH1-Patienten maßgeblich zu verringern. Eine signifikante Senkung des Oxalatspiegels im Urin trat stets wenige Wochen nach der ersten Lumasiran-Gabe bei praktisch allen Teilnehmern beider Studien auf. Obwohl die Teilnehmer beider Studien sich in einem frühen Stadium ihrer Erkrankung befunden haben, in welchem die Nierenfunktion noch nicht stark eingeschränkt war und noch keine Anzeichen einer systemischen Oxalose erkennbar waren, zeigen die umfangreichen Analysen der Studien ILLUMINATE-A und -B, dass der Oxalatspiegel im Plasma signifikant und rasch gesenkt werden konnte. Aufgrund der Ausräumung der Krankheitsnoxe mithilfe der effektiven Senkung des Oxalatspiegels in praktisch allen bisher behandelten PH1-Patienten und aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils, stellt die Behandlung mit Lumasiran somit eine kritische Erweiterung der PH1-Therapiemöglichkeiten dar.

Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich der Behebung des endogenen Prozesses, welcher zum Erkrankungsverlauf der PH1 führt, und aufgrund des gleichzeitig geringen Nebenwirkungsprofils von Lumasiran lässt sich auf Basis der vergleichenden Daten der Studie ILLUMINATE-A und unterstützend auf Basis der Daten der einarmigen, offenen Studie ILLUMINATE-B bezüglich der **Behandlung von PH1-Patienten aller Altersgruppen**, insbesondere unter Berücksichtigung der Schwere und der Seltenheit der Erkrankung sowie der aktuell limitierten Therapiemöglichkeiten, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lumasiran** ableiten.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.3 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 4-117: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit PH1 in allen Altersgruppen	Beträchtlicher Zusatznutzen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 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.

Zur Identifikation bewertungsrelevanter Studien wurde für den Wirkstoff Lumasiran eine systematische bibliographische Literaturrecherche (MEDLINE, EMBASE und Cochrane-CENTRAL, Stand: 02.11.2020) sowie eine Suche in Studienregistern (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, ICTRP, Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der EMA, AMIS, Stand: 02.11.2020) durchgeführt. Im Rahmen dieser Recherchen wurde die Studie ILLUMINATE-B, eine einarmige, unverblindete klinische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran bei der Behandlung von PH1-Patienten im Alter von < 6 Jahren identifiziert. In der Patientenpopulation von PH1-Patienten im Alter von < 6 Jahren stellt die Studie ILLUMINATE-B jene Studie mit der höchsten Evidenzstufe dar. Zudem umfasst die Studie ILLUMINATE-B eine Patientenpopulation (Alter < 6 Jahre), welche in der Studie ILLUMINATE-A (Alter ≥ 6 Jahre) nicht eingeschlossen wurde.

Folglich ist die ergänzende Darstellung der Studie ILLUMINATE-B zu einer validen Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lumasiran im Anwendungsgebiet Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen erforderlich.

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alnylam Netherland B. V. Fachinformation Oxlumio® 94,5 mg / 0,5 ml Injektionslösung. 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. 2019.
3. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report ALN-GO1-003 - Section 14: Tables, Figures and Graphs. 2020.
4. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Analysen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der Studie ALN-GO1-004 (ILLUMINATE-B). 2020.
5. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report ALN-GO1-004 - ILLUMINATE-B: An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Infants and Young Children With Primary Hyperoxaluria Type 1. 2020.
6. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report ALN-GO1-003- ILLUMINATE-A: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with an Extended Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumasiran in Children and Adults with Primary Hyperoxaluria Type 1. 2020.
7. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Nachberechnungen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der Studie ALN-GO1-003 (ILLUMINATE-A) im Rahmen der Dossiererstellung für die Nutzenbewertung von Lumasiran. 2020.
8. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against hydroxyacid oxidase 1 mRNA and covalently linked to a ligand containing three N-acetylgalactosamine residues for the treatment of primary hyperoxaluria (EU/3/16/1637). 2016.
9. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP Orphan Maintenance Assessment Report - Oxlumio (Lumasiran) - Treatment of Primary Hyperoxaluria (EU/3/16/1637). 2020.
10. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
11. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol. 2010;63(8):e1-37.



12. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*. 2004;94(3):361-6.
13. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol ALN-GO1-003 - ILLUMINATE-A: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with an Extended Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumasiran in Children and Adults with Primary Hyperoxaluria Type 1. 2019.
14. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan ALN-GO1-003 - ILLUMINATE-A: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with an Extended Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumasiran in Children and Adults with Primary Hyperoxaluria Type 1. 2019.
15. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol ALN-GO1-004 - ILLUMINATE-B: An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Infants and Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1. 2019.
16. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan ALN-GO1-004 - ILLUMINATE-B: An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Infants and Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1. 2019.
17. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz & Bundesamt für Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) 2020 [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>].
18. Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(5):1729-36.
19. DGU Arbeitskreis Harnsteine. S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis (AWMF Registernummer 043 - 025) Aktualisierung 2018. 2018;2019.
20. Matos V, Van Melle G, Werner D, Bardy D, Guignard JP. Urinary oxalate and urate to creatinine ratios in a healthy pediatric population. *American journal of kidney diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*. 1999;34(2):e1.
21. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, et al. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(10):2559-70.
22. Liebow A, Li X, Racie T, Hettinger J, Bettencourt BR, Najafian N, et al. An Investigational RNAi Therapeutic Targeting Glycolate Oxidase Reduces Oxalate Production in Models of Primary Hyperoxaluria. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28(2):494-503.

23. Martin-Higuera C, Ludwig-Portugall I, Hoppe B, Kurts C. Targeting kidney inflammation as a new therapy for primary hyperoxaluria? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2019;34(6):908-14.
24. Worcester EM, Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Krambeck A, Sommers A, et al. A test of the hypothesis that oxalate secretion produces proximal tubule crystallization in primary hyperoxaluria type I. Am J Physiol Renal Physiol. 2013;305(11):F1574-84.
25. Hoppe B. Urolithiasis und Nephrokalzinose bei Kindern und Jugendlichen 2019 [Available from: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/paediatric/uroolithiasis-und-nephrokalzinose-bei-kindern-und-jugendlichen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6\\_240](https://www.springermedizin.de/emedpedia/paediatric/uroolithiasis-und-nephrokalzinose-bei-kindern-und-jugendlichen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_240)].
26. Tang X, Bergstralh EJ, Mehta RA, Vrtiska TJ, Milliner DS, Lieske JC. Nephrocalcinosis is a risk factor for kidney failure in primary hyperoxaluria. Kidney international. 2015;87(3):623-31.
27. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA, Vaughan LE, Olson JB, Seide BM, et al. Predictors of Incident ESRD among Patients with Primary Hyperoxaluria Presenting Prior to Kidney Failure. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2016;11(1):119-26.
28. Milliner DS, Harris PC, Cogal AG, Lieske JC. Primary Hyperoxaluria Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. GeneReviews(R). Seattle (WA)1993.
29. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Protokolle von Beratungsgesprächen mit der European Medicines Agency (EMA). 2019.
30. U. S. Food and Drug Administration (FDA). Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure 2019 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>].
31. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. Societe de Nephrologie and the Societe de Nephrologie Pediatrique. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1995;10 Suppl 8:3-7.
32. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. Kidney international. 2009;75(12):1264-71.
33. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. The New England journal of medicine. 2013;369(7):649-58.
34. Healthcare Research Worldwide. Lumasiran Chart Audit. 2020.

35. European Association of Urology, Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. 2016.
36. Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nature Reviews Nephrology*. 2012;8(8):467-75.
37. Cindolo L, Castellan P, Primiceri G, Hoznek A, Cracco CM, Scoffone CM, et al. Life-threatening complications after ureteroscopy for urinary stones: survey and systematic literature review. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*. 2017;69(5):421-31.
38. Taylor E, Miller J, Chi T, Stoller ML. Complications associated with percutaneous nephrolithotomy. *Transl Androl Urol*. 2012;1(4):223-8.
39. Lawrence JE, Wattenberg DJ. Primary Hyperoxaluria. The Patient and Caregiver Perspective. 2020:CJN.13831119.
40. Dick PT, Shuckett BM, Tang B, Daneman A, Kooh SW. Observer reliability in grading nephrocalcinosis on ultrasound examinations in children. *Pediatr Radiol*. 1999;29(1):68-72.
41. Weigert A, Beck BB, Hoppe B. Genetische Nierensteinerkrankungen. *medizinische genetik*. 2018;30(4):438-47.
42. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
43. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(3):629-37.
44. van der Hoeven SM, van Woerden CS, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(10):3855-62.
45. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3:17088.
46. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
47. Lorenzo V, Torres A, Salido E. Primary hyperoxaluria. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2014;34(3):398-412.
48. Boczor S, Daubmann A, Eisele M, Blozik E, Scherer M. Quality of life assessment in patients with heart failure: validity of the German version of the generic EQ-5D-5L™. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1464.

49. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ.* 2005;6(2):124-30.
50. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Pitolisant 2016 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1657/2016-08-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Pitolisant-D-250.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1657/2016-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pitolisant-D-250.pdf)].
51. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fremanezumab 2019 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07\\_AM-RL-XII\\_Fremanezumab\\_D-460\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf)].
52. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). 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 – Velmanase alfa 2018 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5500/2018-12-20\\_AM-RL-XII\\_Velmanase-alfa\\_D-365\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5500/2018-12-20_AM-RL-XII_Velmanase-alfa_D-365_TrG.pdf)].
53. Cochat P. Primary hyperoxaluria type 1. *Kidney international.* 1999;55(6):2533-47.
54. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11.* 2002(246):1-190.
55. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo – Elosulfase alfa 2014 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2085/2017-09-15\\_Nutzenbewertung\\_G-BA\\_Elosulfase-alfa\\_D-320.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2085/2017-09-15_Nutzenbewertung_G-BA_Elosulfase-alfa_D-320.pdf)].
56. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo – Asoftase alfa 2016 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1192/2015-12-23\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Asfotase%20alfa.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1192/2015-12-23_Nutzenbewertung-G-BA_Asfotase%20alfa.pdf)].
57. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-012: Patisiran zur Behandlung der hATTR Amyloidose. 2018.
58. Pepperdine CR, McCrimmon AW. Test Review: Vineland Adaptive Behavior Scales, Third Edition (Vineland-3) by Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Saulnier, C. A. *Canadian Journal of School Psychology.* 2017;33(2):157-63.

59. Kenworthy L, Case L, Harms MB, Martin A, Wallace GL. Adaptive behavior ratings correlate with symptomatology and IQ among individuals with high-functioning autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010;40(4):416-23.
60. Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, et al. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:94.
61. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO – Cannabidiol – AWG A 2020 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3373/2019-10-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Cannabidiol\\_D-484.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3373/2019-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-484.pdf)].
62. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Carter WB. Development of the kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 1994;3(5):329-38.
63. Peipert JD, Bentler PM, Klicko K, Hays RD. Psychometric Properties of the Kidney Disease Quality of Life 36-Item Short-Form Survey (KDQOL-36) in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2018;71(4):461-8.
64. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220-33.
65. Hays R, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Amin N, Carter WB, et al. Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF), Version 1.3: A Manual for Use and Scoring. RAND 1997.
66. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Abnahme des Abschlussberichts der Institution nach § 137a SGB V (a. F.): Entwicklung eines sektorenübergreifenden Qualitätssicherungsverfahrens zur Nierenersatztherapie bei chronischem Nierenversagen 2016 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2542/2016-03-17\\_Abnahme-Bericht-AQUA\\_Nierenersatztherapie.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2542/2016-03-17_Abnahme-Bericht-AQUA_Nierenersatztherapie.pdf)].
67. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). 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 – Etelcalcetid 2017 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4657/2017-11-17\\_AM-RL-XII\\_Etelcalcetid\\_D-287\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4657/2017-11-17_AM-RL-XII_Etelcalcetid_D-287_TrG.pdf)].
68. Ricardo AC, Hacker E, Lora CM, Ackerson L, DeSalvo KB, Go A, et al. Validation of the Kidney Disease Quality of Life Short Form 36 (KDQOL-36) US Spanish and English versions in a cohort of Hispanics with chronic kidney disease. *Ethnicity & disease*. 2013;23(2):202-9.

69. Chao S, Yen M, Lin TC, Sung JM, Wang MC, Hung SY. Psychometric Properties of the Kidney Disease Quality of Life-36 Questionnaire (KDQOL-36). *West J Nurs Res.* 2016;38(8):1067-82.
70. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care.* 2001;39(8):800-12.
71. Goldstein SL, Graham N, Warady BA, Seikaly M, McDonald R, Burwinkle TM, et al. Measuring health-related quality of life in children with ESRD: performance of the generic and ESRD-specific instrument of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). *American journal of kidney diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation.* 2008;51(2):285-97.
72. Desai AD, Zhou C, Stanford S, Haaland W, Varni JW, Mangione-Smith RM. Validity and responsiveness of the pediatric quality of life inventory (PedsQL) 4.0 generic core scales in the pediatric inpatient setting. *JAMA pediatrics.* 2014;168(12):1114-21.
73. Felder-Puig R, Frey E, Proksch K, Varni JW, Gadner H, Topf R. Validation of the German version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) in childhood cancer patients off treatment and children with epilepsy. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 2004;13(1):223-34.
74. Goldstein SL, Rosburg NM, Warady BA, Seikaly M, McDonald R, Limbers C, et al. Pediatric end stage renal disease health-related quality of life differs by modality: a PedsQL ESRD analysis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2009;24(8):1553-60.
75. Park KS, Hwang YJ, Cho MH, Ko CW, Ha IS, Kang HG, et al. Quality of life in children with end-stage renal disease based on a PedsQL ESRD module. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2012;27(12):2293-300.
76. Amaya-Arias A, Alzate J, Eslava-Schmalbach J. Construct and criterion validity of the pedsQL™ 4.0 instrument (Pediatric Quality of Life Inventory) in Colombia. *International Journal of Preventive Medicine.* 2017;8(1):57-.
77. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory pediatrics : the official journal of the Ambulatory Pediatric Association.* 2003;3(6):329-41.
78. Varni JW, Limbers CA. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales Young Adult Version: feasibility, reliability and validity in a university student population. *Journal of health psychology.* 2009;14(4):611-22.
79. Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *Journal of behavioral medicine.* 2002;25(2):175-93.

80. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). 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 – Cerliponase alfa 2017 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4721/2017-12-21\\_AM-RL-XII\\_Cerliponase-alfa\\_D-298\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4721/2017-12-21_AM-RL-XII_Cerliponase-alfa_D-298_TrG.pdf)].
81. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). 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 – Ataluren 2017 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3226/2015-05-21\\_AM-RL-XII\\_Ataluren\\_2012-01-D-149\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3226/2015-05-21_AM-RL-XII_Ataluren_2012-01-D-149_TrG.pdf)].
82. Nolkemper D, Kemper MJ, Burdelski M, Vaismann I, Rogiers X, Broelsch CE, et al. Long-term results of pre-emptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Transplant*. 2000;4(3):177-81.
83. Rare Kidney Stone Consortium. Primary Hyperoxaluria 2010 [Access Date März 2010. Available from: <http://www.rarekidneystones.org/hyperoxaluria/>].
84. ClinicalTrials.gov. ILLUMINATE-A (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03681184): A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With an Extended Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumasiran in Children and Adults With Primary Hyperoxaluria Type 1. 2020.
85. Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2018.
86. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Rohlinger AL, et al. International registry for primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol*. 2005;25(3):290-6.
87. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Randomization and Blinding Plan Version 4.0 - ALN-GO1-003. 2019.
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020.
89. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Detaillierte Darstellung der Subgruppenanalysen der Studie ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003). 2020.
90. ClinicalTrials.gov. ILLUMINATE-B (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03905694): An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Infants and Young Children With Primary Hyperoxaluria Type 1. 2020.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.



**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Lumasiran.mp.	9
2	Oxlumo.mp.	0
3	(ALN-GO1 or ALNGO1).mp.	8
4	(ad 65585 or ad65585).mp.	0
5	(aln 65585 or aln65585).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	10
7	remove duplicates from 6	3

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 <sup>a</sup> Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>b</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Lumasiran.mp.	1
2	Oxlumo.mp.	0
3	(ALN-GO1 or ALNGO1).mp.	1
4	(ad 65585 or ad65585).mp.	0
5	(aln 65585 or aln65585).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2
7	limit 6 to (english or german)	2
8	randomized controlled trial.pt.	516127
9	controlled clinical trial.pt.	93907
10	randomi#ed.ab.	594309
11	placebo.ab.	212055
12	clinical trials as topic.sh.	193501
13	randomly.ab.	343686
14	trial.ti.	227597

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

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 <sup>a</sup> Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>b</sup>	
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1359663
16	exp animals/ not humans.sh.	4751253
17	15 not 16	1253606
18	randomized controlled trial.pt.	516127
19	randomi#ed.mp.	902453
20	placebo*.mp.	233315
21	18 or 19 or 20	972984
22	7 and 17	0
23	7 and 21	0
24	22 or 23	0
25	remove duplicates from 24	0
<p>a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.</p> <p>b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.</p>		

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>a</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp lumasiran/	23
2	Lumasiran.mp.	24
3	Oxlumo.mp.	0
4	(ALN-GO1 or ALNGO1).mp.	11
5	(ad 65585 or ad65585).mp.	0
6	(aln 65585 or aln65585).mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	28

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>a</sup>	
8	7 not Medline.cr.	27
9	limit 8 to (english or german)	26
10	random*.tw.	1597411
11	placebo*.mp.	463698
12	double-blind*.tw.	214607
13	10 or 11 or 12	1855234
14	9 and 13	11
15	remove duplicates from 14	11
a: 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.		

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Lumasiran.mp.	9
2	Oxlumo.mp.	0
3	(ALN-GO1 or ALNGO1).mp.	8
4	(ad 65585 or ad65585).mp.	0
5	(aln 65585 or aln65585).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	10
7	remove duplicates from 6	3

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 <sup>a</sup> Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>b</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Lumasiran.mp.	1
2	Oxlumo.mp.	0
3	(ALN-GO1 or ALNGO1).mp.	1
4	(ad 65585 or ad65585).mp.	0
5	(aln 65585 or aln65585).mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2
7	limit 6 to (english or german)	2
8	randomized controlled trial.pt.	516127
9	controlled clinical trial.pt.	93907
10	randomi#ed.ab.	594309
11	placebo.ab.	212055
12	clinical trials as topic.sh.	193501
13	randomly.ab.	343686
14	trial.ti.	227597

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 <sup>a</sup> Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>b</sup>	
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1359663
16	exp animals/ not humans.sh.	4751253
17	15 not 16	1253606
18	randomized controlled trial.pt.	516127
19	randomi#ed.mp.	902453
20	placebo*.mp.	233315
21	18 or 19 or 20	972984
22	7 and 17	0
23	7 and 21	0
24	22 or 23	0
25	remove duplicates from 24	0
26	7 not 24	2
27	remove duplicates from 26	2
<p>a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.</p> <p>b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.</p>		

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>a</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp lumasiran/	23
2	Lumasiran.mp.	24
3	Oxlumo.mp.	0
4	(ALN-GO1 or ALNGO1).mp.	11
5	(ad 65585 or ad65585).mp.	0

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>a</sup>	
6	(aln 65585 or aln65585).mp.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	28
8	7 not Medline.cr.	27
9	limit 8 to (english or german)	26
10	random*.tw.	1597411
11	placebo*.mp.	463698
12	double-blind*.tw.	214607
13	10 or 11 or 12	1855234
14	9 and 13	11
15	remove duplicates from 14	11
16	9 not 14	15
17	remove duplicates from 16	13
a: 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.		

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov">https://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020
<b>Suchstrategie</b>	LUMASIRAN OR OXLUMO OR ALN-GO1 OR ALNGO1 OR (ad 65585) OR ad65585 OR (aln 65585) OR aln65585 [ <i>Advanced Search, Other Terms</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>6</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020
<b>Suchstrategie</b>	LUMASIRAN OR OXLUMO OR ALN-GO1 OR ALNGO1 OR (ad 65585) OR ad65585 OR (aln 65585) OR aln65585 [ <i>Search Term</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>5</b>

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020
<b>Suchstrategie</b>	LUMASIRAN OR OXLUMO OR ALN-GO1 OR ALNGO1 OR ad 65585 OR ad65585 OR aln 65585 OR aln65585 [ <i>Search Term</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>14</b>

<b>Studienregister</b>	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	LUMASIRAN OR OXLUMO OR ALN-GO1 [ <i>in Textfeld</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>0</b>

<b>Studienregister</b>	Clinical Data Suchportal der EMA
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	LUMASIRAN OR OXLUMO OR ALN-GO1 [ <i>in Active Substance</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>0</b>

<b>Studienregister</b>	Suchportal auf der Internetseite des G-BA
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.g-ba.de/">https://www.g-ba.de/</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	LUMASIRAN OR OXLUMO OR ALN-GO1
<b>Treffer</b>	<b>0</b>

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov">https://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020
<b>Suchstrategie</b>	LUMASIRAN OR OXLUMO OR ALN-GO1 OR ALNGO1 OR (ad 65585) OR ad65585 OR (aln 65585) OR aln65585 [ <i>Advanced Search, Other Terms</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>6</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020
<b>Suchstrategie</b>	LUMASIRAN OR OXLUMO OR ALN-GO1 OR ALNGO1 OR (ad 65585) OR ad65585 OR (aln 65585) OR aln65585 [ <i>Search Term</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>5</b>

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020
<b>Suchstrategie</b>	LUMASIRAN OR OXLUMO OR ALN-GO1 OR ALNGO1 OR ad 65585 OR ad65585 OR aln 65585 OR aln65585 [ <i>Search Term</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>14</b>

<b>Studienregister</b>	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	LUMASIRAN OR OXLUMO OR ALN-GO1 [ <i>in Textfeld</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>0</b>

<b>Studienregister</b>	Clinical Data Suchportal der EMA
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	LUMASIRAN OR OXLUMO OR ALN-GO1 [ <i>in Active Substance</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>0</b>

<b>Studienregister</b>	Suchportal auf der Internetseite des G-BA
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.g-ba.de/">https://www.g-ba.de/</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.11.2020
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	LUMASIRAN OR OXLUMO OR ALN-GO1
<b>Treffer</b>	<b>0</b>

**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**

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet.

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

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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT02706886	Alnylam Pharmaceuticals. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study of Lumasiran in Healthy Adults and Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706886">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706886</a>	Vergleichstherapie
2	NCT03905694	Alnylam Pharmaceuticals. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Lumasiran in Infants and Young Children With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03905694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03905694</a>	Studientyp
3	NCT03350451	Alnylam Pharmaceuticals. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: An Extension Study of an Investigational Drug, Lumasiran (ALN-GO1), in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03350451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03350451</a>	Studientyp
4	NCT04152200	Alnylam Pharmaceuticals. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Lumasiran in Patients With Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152200</a>	Studientyp
5	NCT04125472	Alnylam Pharmaceuticals. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Protocol to Provide Lumasiran to Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04125472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04125472</a>	Studientyp
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
6	2015-004407-23	Alnylam Pharmaceuticals I. 2016 Feb 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Single-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Ascending Dose Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamics Study of Subcutaneously Administered ALN-GO1 in Healthy... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004407-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004407-23</a>	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	2016-003134-24	Alnylam Pharmaceuticals I. 2017 Dez 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Administration of ALN-GO1 in Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003134-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003134-24</a>	Studientyp
8	2018-004014-17	Alnylam Pharmaceuticals I. 2019 Mrz 1. ClinicalTrialsRegister.eu: ILLUMINATE-B: An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Infants and Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004014-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004014-17</a>	Studientyp
9	2019-001346-17	Alnylam Pharmaceuticals I. . ClinicalTrialsRegister.eu: ILLUMINATE-C: A Single Arm Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Patients with Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001346-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001346-17</a>	Studientyp
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
10	NCT03905694	Alnylam P. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: A Study of Lumasiran in Infants and Young Children With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03905694">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03905694</a>	Studientyp
11	NCT03350451	Alnylam P. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: An Extension Study of an Investigational Drug, Lumasiran (ALN-GO1), in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03350451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03350451</a>	Studientyp
12	NCT04125472	Alnylam P. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Expanded Access Protocol to Provide Lumasiran to Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04125472">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04125472</a>	Studientyp
13	EUCTR2018-004014-17-FR	Alnylam Pharmaceuticals I. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A Study of an Investigational Drug, Lumasiran (ALN-GO1) in Infants and Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2018-004014-17-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2018-004014-17-FR</a>	Studientyp
14	EUCTR2019-001346-17-FR	Alnylam Pharmaceuticals I. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A Phase 3 study of an Investigational Drug, Lumasiran (ALN-GO1) in patients with advanced primary hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2019-001346-17-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2019-001346-17-FR</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
15	EUCTR2018-004014-17-GB	Alnylam Pharmaceuticals I. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: A Study of an Investigational Drug, Lumasiran (ALN-GO1) in Infants and Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004014-17-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004014-17-GB</a>	Studientyp
16	EUCTR2019-001346-17-GB	Alnylam Pharmaceuticals I. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: A Phase 3 study of an Investigational Drug, Lumasiran (ALN-GO1) in patients with advanced primary hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001346-17-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001346-17-GB</a>	Studientyp
17	EUCTR2016-003134-24-DE	Alnylam Pharmaceuticals I. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: Extension Study to Evaluate the Long-Term Administration of ALN-GO1 in Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003134-24-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003134-24-DE</a>	Studientyp
18	EUCTR2015-004407-23-GB	Alnylam Pharmaceuticals I. 2020 Jul 20. WHO ICTRP: The First-in-Human Study of an Investigational Drug, ALN-GO1, in Healthy Adult Subjects and Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1 Disease. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004407-23-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004407-23-GB</a>	Vergleichstherapie
19	LBCTR2020073518	Alnylam Pharmaceuticals I. 2020 Okt 5. WHO ICTRP: ALN-GO1-005. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2020073518">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2020073518</a>	Studientyp
20	CTRI/2020/08/027334	Alnylam Pharmaceuticals Inc. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Lumasiran in Patients with. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027334</a>	Studientyp
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT02706886	Alnylam Pharmaceuticals. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study of Lumasiran in Healthy Adults and Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706886">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706886</a>	Studientyp
2	NCT03350451	Alnylam Pharmaceuticals. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: An Extension Study of an Investigational Drug, Lumasiran (ALN-GO1), in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03350451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03350451</a>	Ongoing/Keine Ergebnisse
3	NCT03681184	Alnylam Pharmaceuticals. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Lumasiran in Children and Adults With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03681184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03681184</a>	Studientyp
4	NCT04152200	Alnylam Pharmaceuticals. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Lumasiran in Patients With Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152200</a>	Ongoing/Keine Ergebnisse
5	NCT04125472	Alnylam Pharmaceuticals. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Protocol to Provide Lumasiran to Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04125472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04125472</a>	Studientyp
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
6	2015-004407-23	Alnylam Pharmaceuticals I. 2016 Feb 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Single-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Ascending Dose Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamics Study of Subcutaneously Administered ALN-GO1 in Healthy... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004407-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004407-23</a>	Studientyp
7	2016-003134-24	Alnylam Pharmaceuticals I. 2017 Dez 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Administration of ALN-GO1 in Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003134-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003134-24</a>	Studientyp
8	2018-001981-40	Alnylam Pharmaceuticals I. 2018 Nov 20. ClinicalTrialsRegister.eu: ILLUMINATE-A: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with an Extended Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumasiran in Children and Adults with Primary Hypero... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001981-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001981-40</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	2019-001346-17	Alnylam Pharmaceuticals I. . ClinicalTrialsRegister.eu: ILLUMINATE-C: A Single Arm Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Patients with Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001346-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001346-17</a>	Ongoing/Keine Ergebnisse
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
10	NCT03681184	Alnylam P. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Lumasiran in Children and Adults With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03681184">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03681184</a>	Studientyp
11	NCT03350451	Alnylam P. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: An Extension Study of an Investigational Drug, Lumasiran (ALN-GO1), in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03350451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03350451</a>	Ongoing/Keine Ergebnisse
12	NCT04125472	Alnylam P. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: Expanded Access Protocol to Provide Lumasiran to Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04125472">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04125472</a>	Studientyp
13	EUCTR2019-001346-17-FR	Alnylam Pharmaceuticals I. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A Phase 3 study of an Investigational Drug, Lumasiran (ALN-GO1) in patients with advanced primary hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2019-001346-17-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2019-001346-17-FR</a>	Ongoing/Keine Ergebnisse
14	EUCTR2018-001981-40-GB	Alnylam Pharmaceuticals I. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: A Phase 3 Study of an Investigational Drug, Lumasiran (ALN-GO1) with an Extended Dosing Period in Children and Adults with Primary Hyperoxaluria Type 1 Disease. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2018-001981-40-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2018-001981-40-GB</a>	Studientyp
15	EUCTR2019-001346-17-GB	Alnylam Pharmaceuticals I. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: A Phase 3 study of an Investigational Drug, Lumasiran (ALN-GO1) in patients with advanced primary hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2019-001346-17-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2019-001346-17-GB</a>	Ongoing/Keine Ergebnisse
16	EUCTR2018-001981-40-DE	Alnylam Pharmaceuticals I. 2020 Mai 25. WHO ICTRP: A Phase 3 Study of an Investigational Drug, Lumasiran (ALN-GO1) with an Extended Dosing Period in Children and Adults with Primary Hyperoxaluria Type 1 Disease. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2018-001981-40-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2018-001981-40-DE</a>	Studientyp



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	EUCTR2016-003134-24-DE	Alnylam Pharmaceuticals I. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: Extension Study to Evaluate the Long-Term Administration of ALN-GO1 in Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003134-24-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003134-24-DE</a>	Studientyp
18	EUCTR2015-004407-23-GB	Alnylam Pharmaceuticals I. 2020 Jul 20. WHO ICTRP: The First-in-Human Study of an Investigational Drug, ALN-GO1, in Healthy Adult Subjects and Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1 Disease. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004407-23-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004407-23-GB</a>	Studientyp
19	LBCTR2020073518	Alnylam Pharmaceuticals I. 2020 Okt 5. WHO ICTRP: ALN-GO1-005. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2020073518">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2020073518</a>	Ongoing/Keine Ergebnisse
20	CTRI/2020/08/027334	Alnylam Pharmaceuticals Inc. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Lumasiran in Patients with. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027334</a>	Ongoing/Keine Ergebnisse
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:  <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i>  <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i>  <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>			

**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 4-118 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-118 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, der Sicherheit, der Pharmakokinetik und -dynamik von Lumasiran in Kindern <math>\geq 6</math> Jahre und Erwachsenen mit PH1</p> <p><b>Primäres Ziel:</b> Bestimmung des Effekts von Lumasiran auf die prozentuale Reduktion des Oxalatspiegels im Urin</p> <p><b>Sekundäre Ziele:</b> Charakterisierung des Effekts von Lumasiran</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• auf absolute Oxalatwerte im Urin, Oxalat-Kreatinin-Verhältnisse und auf Oxalatwerte im Plasma</li> <li>• auf die renale Funktion</li> <li>• bei Langzeitbehandlung</li> </ul> <p><b>Explorative Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Lebensqualität</li> <li>• Untersuchung der Veränderung der Nephrokalzinose und dessen Auftreten</li> <li>• Untersuchung von zusätzlichen pharmakodynamischen Parametern wie der Glykolatspiegel im Plasma und im Urin sowie des Oxalatspiegels im Spontanurin</li> <li>• Charakterisierung der Pharmakokinetik von Lumasiran</li> <li>• Untersuchung von Anti-Drug-Antikörpern</li> <li>• Untersuchung der Effekte von Lumasiran auf den Ressourcenverbrauch von Patienten und Betreuungspersonen</li> <li>• Berichterstattung der Erfahrungen der mit Lumasiran behandelten PH1-Patienten und deren Betreuungspersonen</li> </ul> <p><b>Sicherheitsbezogene Ziele:</b> Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lumasiran</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> Randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 2:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelt verblindet</p> <p><b>Studienhorizont:</b> 60 Monate andauernde Studie (die ersten 6 Monate laufen <u>doppelt verblindet ab</u>, gefolgt von einer 3-monatigen einfach verblindeten einarmigen Verlängerungsphase und einer 51 monatigen <i>Open Label</i>-Verlängerungsphase)</p> <p><b>Design:</b> Parallel</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation		
		<b>Studienorganisation:</b> Multizentrisch (ca. 20 Zentren), weltweit <b>Phase:</b> III		
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<b>Protokolländerungen</b>		
		Version	Datum	Änderung
		Amendment 1 - global	23. Juli 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzliche Erläuterungen zu den Umfragebögen für besonders junge Studienteilnehmer und deren Betreuungsperson</li> <li>• Hinzufügen der Studienuntersuchung zu Monat 27 im Jahr 2</li> <li>• Korrektur der Abstände der 12-Kanal-Elektrokardiogramm- und der Nierenultraschalluntersuchungen von jährlich hin zu Monat 36 und Monat 48 zusätzlich zu der Untersuchung zum Studienende im Monat 60</li> <li>• In der Tabelle für klinische Laboruntersuchungen wurde die Untersuchung auf Anti-Drug-Antikörper gestrichen</li> </ul>
		Amendment 1.1 – für Frankreich	17. Okt. 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Länderspezifisches Einschlusskriterium: Männer müssen der Nutzung eines Kondoms als kontrazeptive Maßnahme zustimmen</li> <li>• Länderspezifisches Ausschlusskriterium: Detektion einer Infektion mit Humanem Immunodefizienzvirus (HIV), Hepatitis C und B bei Screening; entsprechende Tests können in lokalen Laboren durchgeführt werden</li> <li>• Klarstellung, dass wenn ein UE auftritt, welches möglicherweise mit der Prüfintervention assoziiert sein könnte, die Prüfintervention als ursächlich für das UE erachtet werden sollte</li> <li>• Betonung der Notwendigkeit für eine hoch effektive Kontrazeption wie im relevanten Dokument der Clinical Trial Facilitation Group vorgesehen</li> <li>• Spezifizierung, dass für die gesamte Studiendauer Frauen im gebärfähigen Alter hoch effektive Kontrazeptive Maßnahmen implementieren, wenn sie sexuell aktiv werden</li> <li>• Jugendliche Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter und ihre Erziehungsberechtigten sind adäquat über kontrazeptive Maßnahmen zu informieren</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation		
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funktion der Niere und der Leber sind wiederholt zu testen, wenn die Untersuchung mehr als 30 Tage vor Tag 1 zurückliegt</li> <li>• Ein Serumschwangerschaftstest wird nach Eintritt der Menarche bei der ersten Untersuchung durchgeführt und wird ggf. je nach lokalen Bestimmungen wiederholt</li> <li>• Spezifizierung der Kriterien für den Abbruch der Studie oder das Ausscheiden des Studienzentrums</li> </ul>
		Amendment 1.3 – für die Niederlande und Amendment 1.5 – für Deutschland	30. Jan. 2019 und 22. März 2019	Dem Pharmazeuten wurde erlaubt die Spritze zu maskieren nachdem sie aus der Ampulle gezogen wurde.
		Amendment 2 – global und Amendment 2.1 – für Deutschland	19. März 2019 und 22. März 2019	<p>Um eine breitere Patientenpopulation in die Studie rekrutieren zu können wurde der Einschluss von Patienten mit einer GFR von <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in die Studie erlaubt.</p> <p>Amendment 2 und 2.1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifizierung der mittleren Oxalatkonzentration im 24 h-Urin von <math>\geq 0,70</math> mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> (auf zwei Dezimalstellen)</li> <li>• Das Ausschlusskriterium für die GFR wurde verändert von <math>\leq 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zu <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• Klarstellung, dass die Untersuchung zu Monat 12 in der Open Label-Verlängerungsphase über zwei Tage verteilt ist</li> <li>• Klarstellung, dass eine Pharmakokinetik-Probe am Tag der Dosierung der Pharmakokinetik-Untersuchung entnommen wird</li> <li>• Rationale für das Dosierungsregime in Studienteilnehmern mit einer eGFR <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hinzugefügt</li> <li>• Update der sekundären und explorativen Ziele/Endpunkte einschl. Veränderung der Untersuchung der Effekte der Langzeittherapie mit Lumasiran und der Zuordnung der Oxalatkonzentration im Plasma zu den sekundären Zielen/Endpunkten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass eine zusätzliche Testung der Leberfunktion erfolgen sollte, wenn keine alternativen Ursachen gefunden werden</li> <li>• Klarstellung, dass bestimmte Untersuchungen nicht ausschließlich im Studienzentrum durchgeführt werden, sondern auch im Rahmen der häuslichen Gesundheitsversorgung</li> <li>• Zusatz, dass Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes und nach Absprache mit dem Monitor einem erneuten Screening unterzogen werden können</li> <li>• Aktualisierung der Beschreibung der Quality of Life-Fragebögen</li> <li>• Aktualisierung der Beschreibung der Analysepopulation, der primären und sekundären Endpunkte und Analyse sowie Aktualisierung der Beschreibung wie fehlende Daten gehandhabt werden</li> <li>• Aktualisierung der Beschreibung der pharmakodynamischen Analyse</li> </ul> <p>Amendment 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Verblindungsregeln, falls Vorschriften es verbieten die Prüfindervention zu maskieren, wenn diese von der Ampulle in die Spritze transferiert wird</li> <li>• Zusatz eingeführt, dass Männer ggf. in einigen Ländern je nach lokalen Vorschriften ein Kondom als kontrazeptive Maßnahme zu verwenden haben</li> <li>• Zusatz eingeführt, dass Schwangerschaftstests ggf. je nach lokalen Vorschriften häufiger durchgeführt werden müssen</li> <li>• Klarstellung, dass wenn ein UE auftritt, welches möglicherweise mit der Prüfindervention assoziiert sein könnte, die Prüfindervention als ursächlich für das UE erachtet werden sollte</li> <li>• Spezifizierung der Kriterien für den Abbruch der Studie oder das Ausscheiden des Studienzentrums</li> <li>• Wartezeit von 18 Monaten bis zur Einreichung einer Publikation wurde abgeschafft sobald die primäre Publikation veröffentlicht wurde</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder, Frauen und Männer im Alter von 6 Jahren oder älter</li> <li>• Dokumentation oder Bestätigung der PH1 durch einen genetischen Test vor der Randomisierung</li> <li>• Mittlere Oxalatkonzentration im 24 h-Urin bei den ersten beiden validen Messungen von <math>\geq 0,70</math> mmol pro <math>1,73</math> m<sup>2</sup></li> <li>• Bei einer Einnahme von Pyridoxin (Vitamin B6) zur Behandlung der PH1 muss ein stabiles Therapieregime für mindestens 90 Tage vor Randomisierung gegeben sein sowie die Bereitschaft dieses Therapieregime für 12 Monate ab dem ersten Tag der Verabreichung der Studienmedikation fortzusetzen</li> <li>• Verständnis und Bereitschaft die Studienanforderungen umzusetzen und eine schriftliche Einwilligung abzugeben. Bei Minderjährigen unterzeichnen die Erziehungsberechtigten die schriftliche Einwilligung und der Patient erteilt seine Zustimmung je nach lokalen bzw. nationalen Anforderungen</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beleg einer extrarenalen systemischen Oxalose in der medizinischen Historie</li> <li>• Folgende Laborparameter werden festgestellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) liegen bei <math>&gt; 2</math>-fach des ULN</li> <li>○ Absolutes Bilirubin liegt bei <math>&gt; 1,5</math>-fach des ULN; Patienten, bei welchen das erhöhte Bilirubin durch ein dokumentiertes Gilbert's Syndrom bedingt ist, können dann eingeschlossen werden, wenn das absolute Bilirubin bei <math>&lt; 2</math>-fach des ULN liegt</li> <li>○ International normalisierte Ratio (INR) <math>&gt; 1,5</math> (Patienten mit einem oralen Antikoagulans wie Warfarin mit einem <math>&lt; 3,5</math>-fachen INR dürfen eingeschlossen werden)</li> </ul> </li> <li>• Bekannte Infektion mit HIV, Hepatitis B und/oder Hepatitis C Virus</li> <li>• Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von <math>&lt; 30</math> ml/min/<math>1,73</math> m<sup>2</sup> bei Screening (Bestimmung durch die MDRD-Formel für Patienten <math>\geq 18</math> Jahre und die Schwartz Bedside Formel für Patienten <math>&lt; 18</math> Jahre)</li> <li>• Erhalt einer Prüfintervention binnen 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten der Prüfintervention vor Beginn der Therapie mit dem Studienmedikament (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) oder Teilnahme an einem Follow-Up einer weiteren Studie vor Randomisierung</li> <li>• Erhalt einer transplantierten Leber oder Niere</li> <li>• Vorliegen weiterer Morbiditäten, welche durch den Prüfarzt als beeinträchtigend für die <i>Compliance</i> und/oder die Interpretation der Daten erachtet werden</li> <li>• Bekannte multiple Arzneimittelallergien und/oder allergische Reaktionen auf Oligonukleotide oder N-Acetylgalactosamin (GalNAc)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Intoleranzen gegenüber s.c. Injektionen</li> <li>• Fehlende Bereitschaft die im Studienprotokoll beschriebenen kontrazeptiven Maßnahmen über die Studiendauer zu beachten</li> <li>• Vorliegen oder Planung einer Schwangerschaft oder eine Studienteilnehmerin befindet sich in der Stillzeit</li> <li>• Fehlende Bereitschaft den Alkoholkonsum über die Studiendauer einzuschränken. Dabei sollte die aufgenommene Alkoholmenge nicht &gt; 2 Einheiten/Tag liegen (1 Einheit: 1 Glas Wein (ca. 125 ml) = 1 Spirituose (ca. 1 Unze/29 ml) = ½ Pinte Bier (ca. 284 ml))</li> <li>• Bekannte Vorgeschichte von Alkoholismus binnen der letzten 12 Monate vor <i>Screening</i> nach Einschätzung des Prüfarztes</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienteilnehmer in 16 verschiedenen Studienzentren aus acht Ländern in Nordamerika, Europa und dem Mittleren Osten wurden randomisiert.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Lumasiran-Arm</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lumasiran wird als s.c. Injektion verabreicht</li> <li>• Die Wirkstoffmenge hängt unmittelbar von dem Gewicht ab, welches höchstens 3 Monate vor Verabreichung oder am Tag der Verabreichung festgestellt wurde</li> <li>• Konzentration der Lösung beträgt 189 mg/ml Lumasiran</li> <li>• Die Initialdosis beträgt 3,0 mg/kg Lumasiran einmal im Monat für drei Monate (Besuche an Tag 1 und im Monat 1 und 2)</li> <li>• Daraufhin folgt eine Erhaltungsdosis von 2,0 mg/kg zum Monat 3</li> <li>• Studienteilnehmer aus dem Lumasiran-Arm erhalten regelhaft ihre Erhaltungsdosis zu Monat 6</li> <li>• Damit in der einfach verblindeten Verlängerungsphase alle Studienteilnehmer gleiche Prozeduren durchlaufen, erhalten Studienteilnehmer aus dem Lumasiran-Arm zu Monat 7 und 8 eine zusätzliche Placebo-Injektion</li> </ul> <p><b>Kontrollarm</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo wird ebenfalls s.c. injiziert</li> <li>• In der Placebo-Injektion befindet sich Natriumchlorid (0,9 % w/v)</li> <li>• Die Placebo-Injektion wird identisch zu Lumasiran verpackt und in den ersten sechs Monaten in gleichen Zeitabständen und mit identischem Volumen verabreicht</li> <li>• Studienteilnehmer aus dem Kontrollarm erhalten nach Abschluss der doppelt verblindeten, randomisierten Phase eine Initialdosis von 3,0 mg/kg und einmal monatlich wiederum drei Mal eine Erhaltungsdosis (Besuche im Monat 6, 7 und 8)</li> </ul> <p>Alle Studienteilnehmer erhalten die erste Open Label Erhaltungsdosis zu Monat 9.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Ziel</b></p> <p>Bestimmung der Auswirkungen von Lumasiran auf die prozentuale Reduktion des Oxalatspiegels im Urin</p> <p>Dazu wird folgender Endpunkt erhoben:</p> <p>Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Werte für den Oxalatspiegel zur Baseline und zu Monat 6 werden als Triplikate erhoben und der Median wird für die Analyse herangezogen</li> <li>• Die Messung wird korrigiert für die Körperoberfläche</li> <li>• Das FAS wird herangezogen</li> <li>• Es wird ein MMRM herangezogen</li> <li>• Mit Vollendung der Untersuchung zu Monat 6 wird die Erhebung als vollständig angesehen</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung des Effekts von Lumasiran auf den absoluten Oxalatspiegel im Urin, sowie auf das Oxalat-Kreatinin-Quotient und den Oxalatspiegel im Plasma</li> <li>• Untersuchung des Effekts von Lumasiran auf die renale Funktion</li> <li>• Untersuchung der Effekte der Langzeittherapie mit Lumasiran</li> </ul> <p>Zur Bewertung dieser werden folgende Endpunkte herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin (korrigiert für Körperoberfläche) nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline</li> <li>○ Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im 24 h-Urin nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline</li> <li>○ Anteil der Patienten mit einem Oxalatspiegel von 1,5-fach des ULN oder niedriger im 24 h-Urin nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline</li> <li>○ Anteil der Patienten mit einem Oxalatspiegel innerhalb des ULN oder niedriger im 24 h-Urin nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline</li> <li>○ Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline</li> <li>○ Absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline</li> <li>○ Veränderung der eGFR nach 6 Monaten zur Baseline</li> <li>○ In den Verlängerungsphasen werden folgende Parameter untersucht: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prozentuale und absolute Veränderung des Oxalatspiegels im 24 h-Urin</li> <li>○ Prozentualer Anteil der Zeit, in welcher der Oxalatspiegel im 24 h-Urin bei <math>\leq 1,5</math> des ULN liegt</li> <li>○ Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten im 24 h-Urin</li> <li>○ Veränderung der eGFR</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle sekundären Endpunkte werden nach Monat 6 deskriptiv dokumentiert. Die Veränderung der eGFR wird ebenfalls deskriptiv berichtet.</p> <p><b>Explorative Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Lebensqualität</li> <li>• Untersuchung der Veränderung der Nephrokalzinose und der Entstehung von Nierensteinen</li> <li>• Untersuchung der zusätzlichen pharmakodynamischen Parameter: Glykolat im Plasma und Urin sowie des Oxalats im Spontanurin</li> <li>• Charakterisierung der Pharmakokinetik von Lumasiran</li> <li>• Untersuchung von Anti-Drug Antikörpern</li> <li>• Untersuchung der Auswirkungen der Lumasiran-Behandlung auf den Ressourcenverbrauch von Studienteilnehmern und deren Betreuungspersonen</li> <li>• Dokumentation der Erfahrungen der mit Lumasiran behandelten Studienteilnehmer und derer Betreuungspersonen</li> </ul> <p>Zur Bewertung dieser werden folgende Endpunkte herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung im KDQOL für Patienten <math>\geq 18</math> Jahre bei Screening</li> <li>• Veränderung im PedsQL (generische Module und ESRD Module) für Patienten <math>&lt; 18</math> Jahre bei Screening</li> <li>• Veränderung in der EQ-5D VAS</li> <li>• Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nierensteine werden nicht als UEs dokumentiert, da ihr Auftreten zur Bewertung der Wirksamkeit von Lumasiran herangezogen wird. Als Nierenstein gilt eines der folgenden Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aufsuchen eines Arztes aufgrund eines Nierensteins (z. B. in der Klinik, der Notaufnahme, bei niedergelassenem Arzt)</li> <li>▪ Medikation zur Behandlung von renalen Koliken</li> <li>▪ Steinabgang</li> <li>▪ Makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Veränderung in der Nephrokalzinose detektiert durch Ultraschall</li> <li>• Veränderung des Glykolatspiegels im Plasma und Urin</li> <li>• Veränderung im Oxalat-Kreatinin-Quotient im Spontanurin</li> <li>• Pharmakologisches Profil von Lumasiran</li> <li>• Frequenz, mit welcher Anti-drug Antikörper auftreten</li> <li>• Veränderung in dem Ressourcenverbrauch von Patienten bspw. durch Anwesenheit in der Schule/bei der Arbeit, Hospitalisierungen und Arztbesuche</li> <li>• Veränderung der Erfahrung der Patienten und der betreuenden Person/en mithilfe von Umfragebögen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Sicherheitsbezogene Ziele</b></p> <p>Für die Untersuchung der Sicherheit und der Verträglichkeit von Lumasiran wurden herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequenz und Schwere von UE in der doppelt verblindeten Studienphase sowie in den Verlängerungsphasen</li> </ul> <p>Primär wird die Frequenz und der Schweregrad der auftretenden UE zur Bewertung der Sicherheit herangezogen. UEs werden mithilfe des MedDRA berichtet. So erfolgt die Einteilung der UEs in SOC und PT für jeden Behandlungsarm.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Die Untersuchung der Blut- und Urinproben erfolgt je zum Screening, zur Baseline, einmal monatlich im Rahmen der doppelblinden und der einfach verblindeten Phase der Studie. Die Erhebung der PRO mit sämtlichen aufgeführten Fragebögen sowie die Ultraschalluntersuchung erfolgen im Rahmen des Screenings und zu Monat 6. Das Auftreten von Nierensteinen und von UE wird über die gesamte Studiendauer verfolgt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Im Zuge des Amendment 2 und 2.1 (22. März 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Update der sekundären und explorativen Ziele/Endpunkte einschl. Veränderung der Untersuchung der Effekte der Langzeittherapie mit Lumasiran und der Zuordnung der Oxalatkonzentration im Plasma zu den sekundären Zielen/Endpunkten</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Patienten werden 2:1 (Lumasiran:Placebo) randomisiert. Unter der Annahme, dass die mittlere prozentuale Reduktion des Oxalatspiegels im 24 h-Urin (korrigiert nach Körperoberfläche) nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline im Kontrollarm 17 % und im Lumasiran-Arm 54 % beträgt und eine Standardabweichung in beiden Armen von 25 % vorliegt, werden 24 Patienten benötigt. So wird eine 90 %-ige Power zur Detektion eines Behandlungseffekts von 37 % mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 5 % erzielt. Zur Kompensation von Studienabbrüchen wird geplant insgesamt 30 Studienteilnehmer in die Studie aufzunehmen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Zwischenanalysen</b></p> <p>Es sind keine Zeitpunkte für Interimsanalysen definiert worden.</p> <p><b>Vorzeitiger Studienabbruch</b></p> <p>Abbruchregelungen für Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wurde die Studie aufgrund des Auftretens eines UE abgebrochen, so ist dies zu dokumentieren.</li> <li>• Abbruchgründe werden dokumentiert.</li> <li>• Studienteilnehmer, welche die Behandlung mit der Prüfintervention abbrechen, werden dazu angehalten die monatlichen Untersuchungen bis Monat 6 abzuschließen. Daraufhin werden sie gebeten die Untersuchungen des Safety Follow-Ups alle drei Monate wahrzunehmen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Studienteilnehmer, welche die Behandlung mit der Prüfintervention nach Ende der ersten 6 Monate abbrechen, werden gebeten zu einer vereinbarten early termination-Untersuchung zu erscheinen und die Untersuchungen des Safety Follow-Ups alle drei Monate wahrzunehmen.</li> </ul> <p><b>Definition des Studienendes für Studienteilnehmer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erfolgte Abschluss-Untersuchung (End of Study Visit)</li> <li>Erfolgte Safety Follow-Up Untersuchungen bis zu einer Rückkehr des Oxalatspiegels im 24 h-Urin zu &gt; 70 % im Vergleich zur Baseline und einem Glykolatspiegel im Plasma zu &lt; 30 % im Vergleich zur Baseline oder ≤ ULN</li> <li>Erfolgte 12-monatige Nachbeobachtung nach der letzten Lumasiran-Dosis</li> </ul> <p><b>Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verletzung des Studienprotokolls</li> <li>Auftreten von schwerwiegendes und intolerablen UE</li> <li>Nicht-Einhalten des Therapieregimes</li> <li>Eintritt einer Schwangerschaft</li> <li>Lost to Follow-Up</li> <li>Weitere Gründe</li> <li>Studie wurde durch den Sponsor beendet</li> </ul>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Patienten wurden durch IRS randomisiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verhältnis 2:1 (Lumasiran:Placebo)</li> <li>Das unverblindete Studienpersonal oder der Pharmazeut können die Randomisierung veranlassen; nur sie erhalten den Behandlungscode</li> </ul>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Stratifizierung</b></p> <p>Es wurde stratifiziert nach der mittleren Oxalatkonzentration im Urin &gt; 1,70 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> vs. ≤ 1,70 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup> zur Baseline. Die mittlere Oxalatkonzentration im Urin wird mittels der Werte aus den ersten zwei validen 24 h-Urinproben bestimmt.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p><b>Übermittlung der Zuteilung</b></p> <p>Durch IRS</p> <p><b>Verblindung der Allokation</b></p> <p>Methodenimmanent durch IRS</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>10</b>	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?	<b>Durchführung der Zuteilung</b> Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch IRS <b>Aufnahme in die Studie</b> Durch Prüfarzt
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<b>Verblindung durch IRS</b> <b>Verblindet:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienteilnehmer sowie ihre Familien so lange bis auch der letzte Studienteilnehmer die Untersuchung zu Monat 9 abgeschlossen hat</li> <li>• Diejenigen, die die Behandlung/Intervention durchführen</li> <li>• Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilen</li> </ul> <b>Unverblindet:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmazeut bzw. das Personal, das für die Verteilung der Medikamente zuständig war</li> </ul>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verabreichung einer gewichtsabhängigen s.c. Injektionsmenge sowohl bei Lumasiran- als auch bei der optisch identischen Placebo-Injektion (isotonische Salinlösung; 0,9 % NaCl). Zeitabstände zwischen Injektionen sowie die Häufigkeit von Injektionen verhielten sich identisch in beiden Behandlungsarmen.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Auswertung des primären Endpunktes</b> Die Erhebung des primären Endpunktes erfolgt mithilfe des MMRM. Die Ergebnisvariable ist hier die prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im Urin im Vergleich zur <i>Baseline</i> korrigiert für Körperoberfläche. Das Model beinhaltet als Kovariate den Wert zur Baseline und als fixed effect terms u. a. Behandlungsarm und Untersuchungszeitpunkt (Monat 3, 4, 5, 6). <b>Auswertung von kontinuierlichen Endpunkten</b> Die Auswertung erfolgt mittels MMRM ähnlich wie für den primären Endpunkt beschrieben. <b>Auswertung von binären Endpunkten</b> Binäre Endpunkte werden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test analysiert und nach Oxalatkonzentration im Urin zur Baseline stratifiziert. Das OR und die Messunterschiede werden mit einem korrespondierendem 95 %-KI betrachtet.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Studienpopulation</b></p> <p>FAS: Alle randomisierten Studienteilnehmer, die eine beliebige Menge der Prüfintervention erhalten haben. Die Studienteilnehmer werden gemäß ihrer Gruppenzuteilung durch Randomisierung analysiert. Diese Population wird zur Ermittlung der Wirksamkeit von Lumasiran bei den primären und sekundären Endpunkten herangezogen.</p> <p>Per-Protocol (PP) Set: Alle randomisierten Studienteilnehmer, (1) die eine beliebige Menge der Prüfintervention erhalten haben, (2) bei denen zur Baseline sowie zumindest zu einem weiteren Zeitpunkt post-Baseline eine Bestimmung der Oxalatkonzentration im 24 h-Urin erfolgt ist, (3) bei denen keine Abweichungen vom Protokoll zu verzeichnen sind, welche die Daten zur Wirksamkeit innerhalb der 6-monatigen doppelblinden Phase der Studie beeinträchtigen könnten. Die Studienteilnehmer werden gemäß ihrer Gruppenzuteilung durch Randomisierung analysiert.</p> <p>Safety Analysis Set: Alle Patienten, die eine beliebige Menge der Prüfintervention erhalten haben. Die Studienteilnehmer werden gemäß ihrer Gruppenzuteilung durch Randomisierung analysiert. In der doppelblinden Phase der Studie wird zur Untersuchung der Sicherheit diese Population herangezogen.</p> <p>All Lumasiran Treated Set: Alle Studienteilnehmer, die eine beliebige Menge der Prüfintervention erhalten haben. Dies beinhaltet sowohl die Studienteilnehmer, die Lumasiran während der doppelblinden Phase der Studie erhalten haben, als auch diejenigen, die zu Beginn Placebo erhielten und dann auf die Lumasiran-Therapie umgestiegen sind. Diese Population wird zur Untersuchung der Effekte und der Sicherheit der Langzeittherapie mit Lumasiran herangezogen.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt werden folgende Subgruppen-Analysen im Protokoll vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter bei Screening (6 - &lt; 12 vs. 12 - &lt; 18, vs. ≥ 18 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Ethnie (kaukasisch vs. nicht kaukasisch)</li> <li>• Oxalatkonzentration im 24 h-Urin korrigiert für Körperoberfläche zur Baseline (≤ 1,70 vs. &gt; 1,70 mmol/24 h/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• eGFR zur Baseline (&lt; 60 vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• Vorgegangenes Auftreten von Nierensteinen (ja vs. nein)</li> <li>• Therapie mit Vitamin B6 zur Baseline (ja vs. nein)</li> <li>• Region 1: Nordamerika (einschl. Vereinigte Staaten, Kanada) vs. andere (außerhalb Nordamerikas)</li> <li>• Region 2: Europa vs. andere (außerhalb Europas)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 30 Interventionsgruppe Lumasiran: n = 26 Kontrollgruppe Placebo: n = 13 b) Alle randomisierten Patienten c) Alle randomisierten Patienten
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Lumasiran-Arm (n = 2)</b> <u>Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch:</u> • Unerwünschtes Ereignis (n = 1) • Zustimmung widerrufen (n = 1) <b>Kontrollarm (n = 0)</b>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 13. Dezember 2018 Studienende ist nach Beendigung der Verlängerungsphase geplant (Monat 60).
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet, da die Verlängerungsphase noch nicht abgeschlossen ist, voraussichtliches Ende: Mai 2024
<b>a: nach CONSORT 2010.</b> Quelle: (13, 14) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

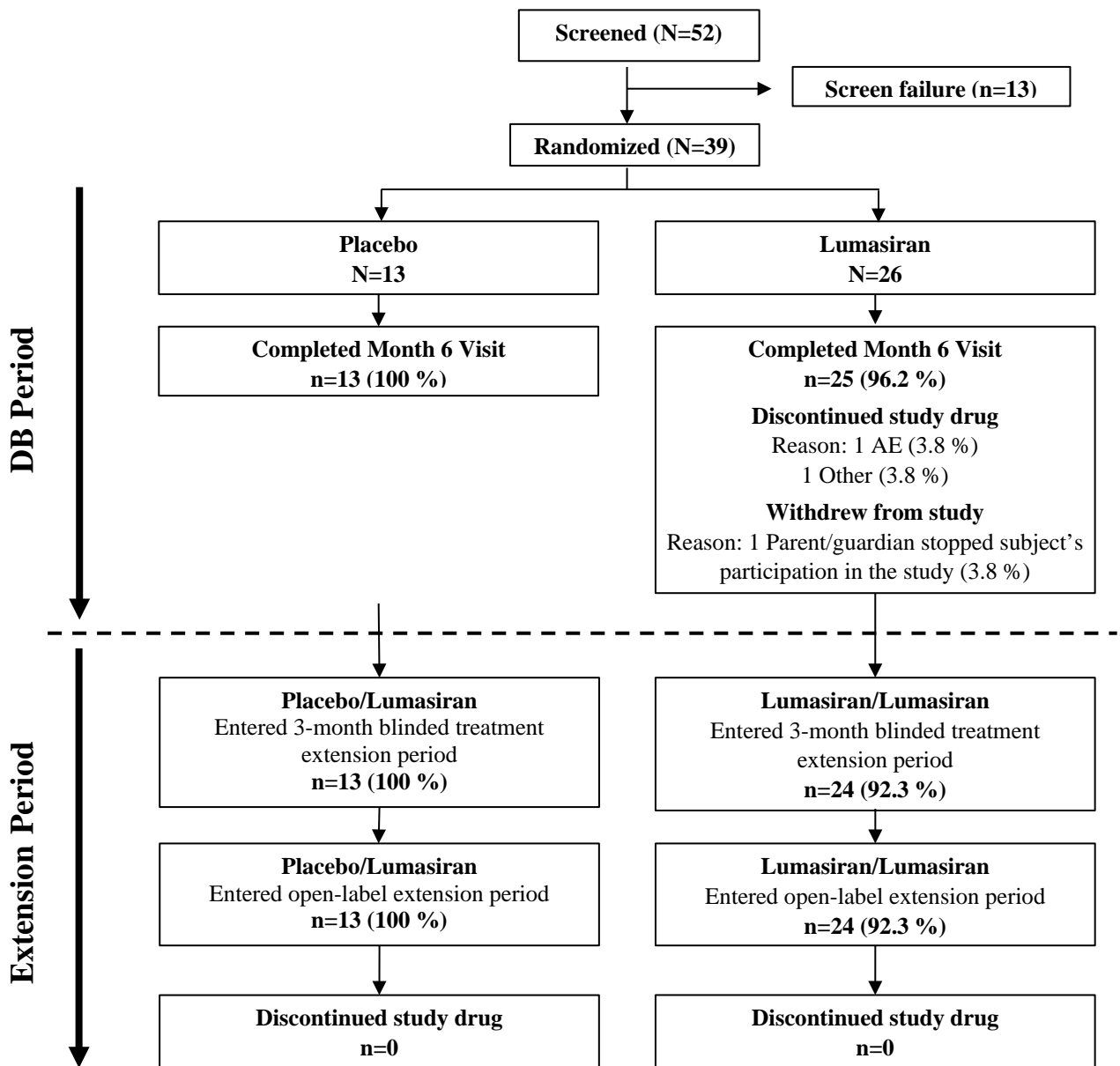


Abbildung 4-6: Darstellung des Patientenflusses der Studie ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003) zum Zeitpunkt Monat 12 der Studie (Datenschnitt: 01.05.2020)

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-119 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-119 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<b>Studienziel</b>	
1	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Eine Open Label Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, der Sicherheit, der Pharmakokinetik und -dynamik von Lumasiran in Säuglingen und Kindern &lt; 6 Jahre mit PH1</p> <p><b>Primäres Ziel</b></p> <p>Bestimmung des Effekts von Lumasiran auf die prozentuale Reduktion des Oxalatspiegels im Urin</p> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung des Effekts von Lumasiran <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bei Langzeitbehandlung</li> <li>○ auf zusätzliche Messungen des Oxalatspiegels im Urin</li> <li>○ auf den Oxalatspiegel im Plasma</li> <li>○ auf die renale Funktion</li> </ul> </li> <li>• Charakterisierung der Pharmakokinetik von Lumasiran</li> </ul> <p><b>Explorative Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung des Effekts von Lumasiran auf die Nephrokalzinose</li> <li>• Untersuchung des Effekts von Lumasiran auf das Auftreten von Harnsteinen</li> <li>• Untersuchung von zusätzlichen pharmakodynamischen Parametern wie dem Glykolatspiegel im Plasma und im Urin</li> <li>• Untersuchung von Wachstumsparametern</li> <li>• Untersuchung des adaptiven Verhaltens</li> <li>• Dokumentation der Erfahrungen der mit Lumasiran behandelten PH1-Patienten und derer Betreuungspersonen</li> <li>• Untersuchung von Anti-Drug-Antikörpern</li> </ul> <p><b>Sicherheitsbezogene Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lumasiran</li> </ul>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund</b></p> <p>Die PH1 ist eine sehr seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die zur Fehlfunktion des peroxisomalen Enzyms AGT in der Leber führt. Dieser Enzymdefekt mündet wiederum in einer massiven endogenen Überproduktion von Oxalat. Das Oxalat muss nahezu vollständig über die Nieren eliminiert werden, sodass der Urin mit der Verbindung übersättigt wird.</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Oxalat fällt dann in seiner schwer löslichen Form als Kalziumsalz aus und ruft chronische Entzündungsprozesse sowie Verkalkungen hervor. Diese Prozesse machen sich in Form von wiederkehrenden Harnsteinen, Schmerzen, Nephrokalzinose, Anurie, Hämaturie u. v. m. bemerkbar. Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Nierenfunktion sukzessive ab und mündet schlussendlich in einem lebensgefährlichen vollständigen Nierenversagen. Die abnehmende Nierenfunktion hat weiterhin zur Folge, dass das Oxalat nicht mehr hinreichend über den Urin ausgeschieden werden kann, sodass die Oxalat-induzierten Schäden sich fortan im gesamten Körper mit verheerender Symptomatik und einem erhöhten Sterberisiko niederschlagen.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign</b></p> <p>In der Studie ILLUMINATE-B wurde die Wirksamkeit und die Sicherheit von Lumasiran untersucht. Lumasiran ist ein Arzneimittel, dessen Wirkprinzip auf RNAi basiert, wobei die Expression eines bestimmten Zielgens durch im Arzneimittel enthaltene interferierende RNA-Moleküle unterbunden wird. In der Indikation PH1 wirkt Lumasiran hemmend auf die Expression der GO, sodass es schlussendlich bei einem vorliegenden AGT-Enzymdefekt nicht zu einer GO-vermittelten Überproduktion des Oxalats kommt. Die effektive Reduktion des Oxalatspiegels ist das primäre Ziel bei der Behandlung der PH1 und die einzige Möglichkeit, die Erkrankung auf kausaler Ebene zu therapieren. Entsprechend wurde in der ILLUMINATE-B der Oxalatspiegel sowohl im Urin als auch im Blutplasma über die gesamte Studiendauer von 60 Monaten untersucht. Darüber hinaus wurden u. a. das Auftreten von Harnsteinen, die Nephrokalzinose, die Nierenfunktion, der allgemeine Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht sowie unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine Open Label Phase-III-Studie, in welcher Säuglinge und Kinder bis zu einem Alter von unter 6 Jahren eingeschlossen wurden. Die verfügbaren Therapiemöglichkeiten der PH1-Patienten sind stark eingeschränkt und vermögen bestenfalls eine Verzögerung der Symptomatik zu bewirken. Jedoch ist der Therapiebedarf gerade in dieser Altersgruppe sehr hoch und eine rasche medizinische Intervention ist angezeigt, denn der Krankheitsbeginn im Säuglings- bzw. Kindesalter geht häufig mit einer rapiden Progression und einem frühzeitigem Nierenversagen einher. In präklinischen Studien führte die Verabreichung von Lumasiran zu einer merklichen Reduktion des Oxalatspiegels im Urin. Da der erhöhte Oxalatspiegel im Urin und später im Blutplasma die Ursache für die gesamte Symptomatik der PH1 darstellt, bietet die Behandlung mit Lumasiran eine vielversprechende Möglichkeit zur kausalen Therapie der PH1.</p>
	<b>Methoden</b>	
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling	<b>Einschlusskriterien</b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder, die mindestens das Alter von 37 Gestationswochen erreicht haben, jedoch &lt; 6 Jahre alt sind</li> <li>• Dokumentation der PH1 mithilfe eines genetischen Tests vor der ersten Dosierung</li> <li>• Oxalat-Kreatinin-Quotient im Urin größer als das ULN basierend auf dem Alter gemessen in mindestens zwei von drei Einzel-Urinproben während des Screenings</li> <li>• Bei einer Einnahme von Pyridoxin (Vitamin B6) zur Behandlung der PH1 muss ein stabiles Therapieregime für mindestens 90 Tage vor Screening gegeben sein sowie die Bereitschaft, dieses Therapieregime für sechs Monate fortzuführen; Anpassungen der Dosierung aufgrund von Gewichtszunahme sind davon ausgenommen</li> <li>• Bereitschaft der Erziehungsberechtigten, die Studienanforderungen umzusetzen; Zustimmung der Patienten je nach lokalen bzw. nationalen Anforderungen</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feststellung der folgenden Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT oder AST &gt; 2-fach des ULN bei Screening</li> <li>○ Absolutes Bilirubin &gt; 1,5-fach des ULN bei Screening; Patienten, bei welchen das erhöhte Bilirubin durch ein dokumentiertes Gilbert's Syndrom bedingt ist, können dann eingeschlossen werden, wenn das absolute Bilirubin bei &lt; 2-fach des ULN liegt</li> </ul> </li> <li>• Bekannte Infektion mit HIV, Hepatitis B und/oder Hepatitis C Virus</li> <li>• Bei einem Alter von <math>\geq 12</math> Monaten bei Screening eGFR von <math>\leq 45 \text{ ml}/1,73 \text{ m}^2</math> (Kalkulation basierend auf der Schwartz Bedside - Formel)</li> <li>• Bei einem Alter von &lt; 12 Monaten bei Screening Feststellung eines Serumkreatininwertes über dem ULN für das Alter bei Screening (Untersuchung erfolgt durch ein zentrales Labor)</li> <li>• Erhalt einer Prüfintervention binnen 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten der Prüfintervention oder weniger seit der letzten Dosierung (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) oder Teilnahme an einem Follow-Up einer weiteren Studie</li> <li>• Beleg einer extrarenalen systemischen Oxalose in der medizinischen Historie</li> <li>• Erhalt einer Leber- oder Nierentransplantation oder eine Lebertransplantation ist für die nächsten sechs Monate nach der ersten Lumasiran-Dosis angedacht</li> <li>• Vorliegen weiterer Morbidität, welche durch den Prüfarzt als beeinträchtigend für die Compliance und/oder die Interpretation der Daten erachtet wird</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation												
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte allergische Reaktionen auf Oligonukleotide oder GalNAc</li> <li>• Bekannte Intoleranzen gegenüber s.c. Injektionen</li> <li>• Für weibliche Studienteilnehmer, welche während der Studie die Menarche erreichen, fehlende Bereitschaft, die im Studienprotokoll beschriebenen kontrazeptiven Maßnahmen über die Studiendauer zu beachten</li> </ul> <p><b>Studienorte</b> Die Studie wird in ca. neun Studienzentren in fünf Ländern durchgeführt: USA, Frankreich, Deutschland, Israel, UK</p> <p><b>Rekrutierung</b> Beginn: April 2019 (für Details zur Anzahl der Patienten im Screening etc. siehe Flussdiagramm )</p> <p><b>Studienaufbau</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Screening</u>: Das Screening erfolgt binnen 60 Tagen vor der ersten Dosis</li> <li>• <u>6-monatige Phase zur Primär-Analyse</u>: Wirksamkeit und Sicherheit werden alle zwei Wochen im ersten Monat und fortan monatlich untersucht</li> <li>• <u>Langzeitextensionsphase</u>: Dauer von 54 Monaten; Studienuntersuchungen werden mindestens dreimonatlich durchgeführt</li> </ul>												
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><b>Verabreichung von Lumasiran</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lumasiran wird als s.c. Injektion verabreicht</li> <li>• Die Wirkstoffmenge hängt unmittelbar von dem Gewicht ab und wird an die fortschreitende Gewichtszunahme angepasst</li> <li>• Die Dosierung teilt sich auf in eine Initial- und eine darauffolgende Erhaltungsdosis:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="711 1317 1386 1693"> <thead> <tr> <th data-bbox="711 1317 911 1361">Körpergewicht</th> <th data-bbox="911 1317 1145 1361">Initialdosis</th> <th data-bbox="1145 1317 1386 1361">Erhaltungsdosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="711 1361 911 1473">&lt; 10 kg</td> <td data-bbox="911 1361 1145 1473">6,0 mg/kg monatl., für drei Monate</td> <td data-bbox="1145 1361 1386 1473">3,0 mg/kg einmal monatl.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="711 1473 911 1585">10 kg - &lt; 20 kg</td> <td data-bbox="911 1473 1145 1585">6,0 mg/kg monatl., für drei Monate</td> <td data-bbox="1145 1473 1386 1585">6,0 mg/kg einmal alle drei Monate</td> </tr> <tr> <td data-bbox="711 1585 911 1693">≥ 20 kg</td> <td data-bbox="911 1585 1145 1693">3,0 mg/kg monatl., für drei Monate</td> <td data-bbox="1145 1585 1386 1693">3,0 mg/kg einmal alle drei Monate</td> </tr> </tbody> </table>	Körpergewicht	Initialdosis	Erhaltungsdosis	< 10 kg	6,0 mg/kg monatl., für drei Monate	3,0 mg/kg einmal monatl.	10 kg - < 20 kg	6,0 mg/kg monatl., für drei Monate	6,0 mg/kg einmal alle drei Monate	≥ 20 kg	3,0 mg/kg monatl., für drei Monate	3,0 mg/kg einmal alle drei Monate
Körpergewicht	Initialdosis	Erhaltungsdosis												
< 10 kg	6,0 mg/kg monatl., für drei Monate	3,0 mg/kg einmal monatl.												
10 kg - < 20 kg	6,0 mg/kg monatl., für drei Monate	6,0 mg/kg einmal alle drei Monate												
≥ 20 kg	3,0 mg/kg monatl., für drei Monate	3,0 mg/kg einmal alle drei Monate												
5	Spezifisches Studienziel	Mit dieser Zulassungsstudie soll die Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und -dynamik von Lumasiran bei Säuglingen und Kindern im Alter von < 6 Jahren mit PH1 untersucht werden												
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Urin nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p>												

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Urin von Monat 6 bis Studienende im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Prozentualer Anteil der Zeit, in welcher der Oxalat-Kreatinin-Quotient in Spontanurinproben bei <math>\leq 1,5</math> des ULN liegt</li> <li>• Absolute Veränderung des Oxalatspiegels im Urin im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Anteil der Patienten mit einem Oxalatspiegel im Urin gleich bzw. geringer des ULN oder <math>\leq 1,5</math>-fach des ULN</li> <li>• Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma (absolut und prozentual) im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Pharmakokinetische Parameter von Lumasiran im Plasma</li> <li>• Veränderung der eGFR im Vergleich zur Baseline</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Nephrokalzinose im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Veränderung in der Häufigkeit von Nierensteinen</li> <li>• Veränderung der Glykolatspiegel im Plasma und Urin</li> <li>• Veränderung in Wachstumsparametern (z-Scores) im Verlauf der Studie im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Veränderung im adaptiven Verhalten des Kindes im Verlauf der Studie</li> <li>• Veränderung der Erfahrung der Patienten und der betreuenden Person/en mithilfe von Umfragebögen</li> <li>• Frequenz, mit welcher Anti-Drug-Antikörper auftreten</li> </ul> <p><b>Sicherheitsbezogene Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit von UE</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p><b>Fallzahlbestimmung</b></p> <p>Der Einschluss von insgesamt 20 Patienten mit mindestens einem Patienten &lt; 12 Monaten mit einem Gewicht von &lt; 10 kg wurde geplant. Patienten, welche die Studie oder die Lumasiran-Behandlung binnen der sechs Monate abbrechen, konnten ersetzt werden durch neu rekrutierte Patienten. Die Fallzahl wurde nicht durch statistische Erwägungen bestimmt, sondern auf Basis der realistischen Durchführbarkeit in dieser seltenen Indikation.</p> <p><b>Interimsanalyse</b></p> <p>Für die Studie war kein spezifischer Zeitpunkt für eine Interimsanalyse geplant. Eine erste Analyse soll nach der Rekrutierung der ersten 16 Patienten und dem Vorliegen von mindestens einer validen Urinprobe mit zugehörigem Oxalat-Kreatinin-Quotient je zur Baseline und zu Monat 3-6 erfolgen.</p> <p><b>Abbruchregeln</b></p> <p>Die Studienteilnehmer konnten durch folgende Ereignisse von der Studie zurücktreten oder zum Abbruch der Studie aufgefordert werden:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-Einhaltung des Dosierungsregimes</li> <li>• Auftreten eines UE</li> <li>• Signifikante Abweichungen vom Protokoll</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Lost to Follow-up</li> <li>• Andere Gründe (nicht UE-bedingt)</li> <li>• Studie wurde vom Sponsor beendet</li> </ul> <p>Studienteilnehmer, welche die Behandlung mit Lumasiran abgebrochen haben, werden dazu ermuntert in der Studie zu verbleiben, um die verbliebenen Untersuchungen für die finale Analyse durchzuführen.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfintervention Lumasiran behandelt.</p>
9	Verblindung	<p>Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfintervention Lumasiran behandelt.</p>
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p><b>Bezeichnung der kleinsten Einheit</b></p> <p>Studienteilnehmer</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p><b>Populationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy-Population: Alle Patienten, die (1) eine beliebige Dosis Lumasiran erhalten haben und (2) mindestens einen validen Wert im Oxalat-Kreatinin-Quotient aus Spontanurinproben zur Baseline sowie zu Monat 3 bis 6 aufweisen</li> <li>• Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Lumasiran erhalten haben</li> <li>• Pharmakokinetik-Population: Alle Patienten, die eine beliebige Dosierung Lumasiran erhalten haben und von denen mindestens eine Blutprobe nach Dosierung zur Verfügung steht</li> </ul> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Der primäre Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Oxalatspiegels im Urin“ wird anhand des Baseline- sowie des Wertes zu Monat 3-6 in der Efficacy-Population analysiert. Dabei wird die Messung der Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten (mmol/mmol) in Einzelurinproben herangezogen. Für alle Patienten werden Triplikate von Einzelurinproben binnen 7 Tagen vor Dosierung gesammelt und ein Mittelwert gebildet, um der Messvariabilität Rechnung zu tragen. Die Analyse wird mithilfe des MMRM basierend auf dem REML durchgeführt. Der LS-MW sowie SEM mit 95 %-KI und p-Wert werden zur Ergebnisdarstellung ermittelt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Analyse des Oxalatspiegels in 24 h-Urinproben</u></p> <p>Die Analyse des Oxalatspiegels in 24 h-Urinproben wird zur Validierung des primären Endpunktes herangezogen. Nur valide Sammlungen des 24 h-Urins werden für die Analyse der Efficacy-Population berücksichtigt.</p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p>Subgruppenanalysen des primären Endpunktes (und ggf. der sekundären Endpunkte) erfolgen anhand der Efficacy-Population jeweils anhand folgender Parameter zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter (0 - &lt; 1 Jahr; 1 - &lt; 6 Jahre)</li> <li>- Gewicht (0 - &lt; 10 kg; ≥ 10 - &lt; 20 kg; ≥ 20 kg)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Sekundäre Endpunkte werden anhand der Efficacy-Population und analog zu dem primären Endpunkt analysiert. Für kontinuierliche Endpunkte werden Ergebnisse deskriptiv und mittels Mittelwert (+/-SEM) dargestellt. Für binäre Endpunkte werden die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten, welche das Zielkriterium erfüllt haben, dokumentiert.</p> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <p>Explorative Endpunkte werden anhand der Efficacy-Population analysiert. Die per Ultraschall untersuchten Veränderungen in der Nephrokalzinose werden in die Kategorien „keine Veränderung“, „Verschlechterung“, „Verbesserung“ und „unbestimmtes Ansprechen“ eingeteilt.</p> <p>Die Häufigkeit von Harnsteinen wird anhand der medizinischen Historie zur Baseline erfasst im gesamten Studienverlauf dokumentiert. Ein Harnstein wird bei Auftreten mind. eines der folgenden Kriterien dokumentiert: Aufsuchen ärztlicher Hilfe aufgrund eines Nierensteins, Medikation aufgrund einer Nierenkolik; Steinpassage; makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins. Die Dokumentation der Veränderung von Wachstumsparametern mithilfe von z-Scores erfolgt deskriptiv. Das Erreichen von Meilensteinen in Bezug auf das adaptive Verhalten des Kindes wird anhand der VABS-II gemessen und zusammengefasst. Die adaptiven Level der Composite Scores werden in die Kategorien „niedrig“, „moderat niedrig“, „adäquat“, „moderat hoch“ und „hoch“ eingeteilt.</p> <p>Die Veränderungen im Ressourcenverbrauch werden je Patient bzw. Betreuungsperson deskriptiv dargestellt.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Folgende Analysen werden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben je Analysezeitpunkt im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben nach Monat 3-6 im Vergleich zur Baseline in der Safety-Population</li> <li>• Prozentuale Veränderung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten in Spontanurinproben und des ULN nach</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Monat 3-6 im Vergleich zur Baseline in der Efficacy-Population</p> <p><b>Sicherheitsbezogene Endpunkte</b></p> <p>Die sicherheitsbezogenen Endpunkte entsprechen einer deskriptiven Dokumentation aller aufgetretenen UE in der Safety-Population. Dabei wird ein UE dann erfasst, wenn es während oder nach der ersten Dosierung von Lumasiran bis 84 Tage nach der letzten Lumasiran-Dosierung auftritt oder sich verschlechtert. Die UE werden nach MedDRA Version 21.1 klassifiziert und nach SOC und PT dargestellt. Die Anzahl und der Anteil von Patienten wird u. a. nach folgenden Kategorien gelistet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE</li> <li>- Schwere UE</li> <li>- SUE</li> <li>- UE des höchsten Grades</li> <li>- Arzneimittel-bedingte UE</li> <li>- Arzneimittel-bedingte UE des höchsten Grades</li> <li>- Arzneimittel-bedingte SUE</li> <li>- UE, die zum Therapieabbruch geführt haben</li> <li>- UE, die zum Widerruf der Einverständniserklärung geführt haben</li> <li>- UE, die zum Tod geführt haben</li> </ul> <p>Zusätzlich werden UE, die nach MedDRA dem High-Level Term (HLT) Reaktionen an der Injektionsstelle separat ausführlich dargestellt.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	s. u. Abbildung 4-7
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p><b>Zeitraum der Studienaufnahme</b></p> <p>Die Studie hat im April 2019 begonnen. Die Studie ist laufend (Stand Dezember 2020). Die Rekrutierung ist bereits abgeschlossen.</p>
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	<p><b>Baseline Charakteristika</b></p> <p>Die Baseline Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4-82 beschrieben.</p>
15	Äquivalenz der Gruppen zur Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfintervention Lumasiran behandelt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Efficacy-Population: 18 Studienteilnehmer Safety-Population: 18 Studienteilnehmer
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	<b>Ergebnisse</b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<b>Ergebnisse</b> Die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.
	<b>Diskussion</b>	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Lumasiran wird in den unter Punkt 4 beschriebenen Zeitabständen stationär oder beim niedergelassenen Arzt subkutan verabreicht.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzgrad 4)
<b>a: nach TREND (12).</b> Quelle: (15, 16) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

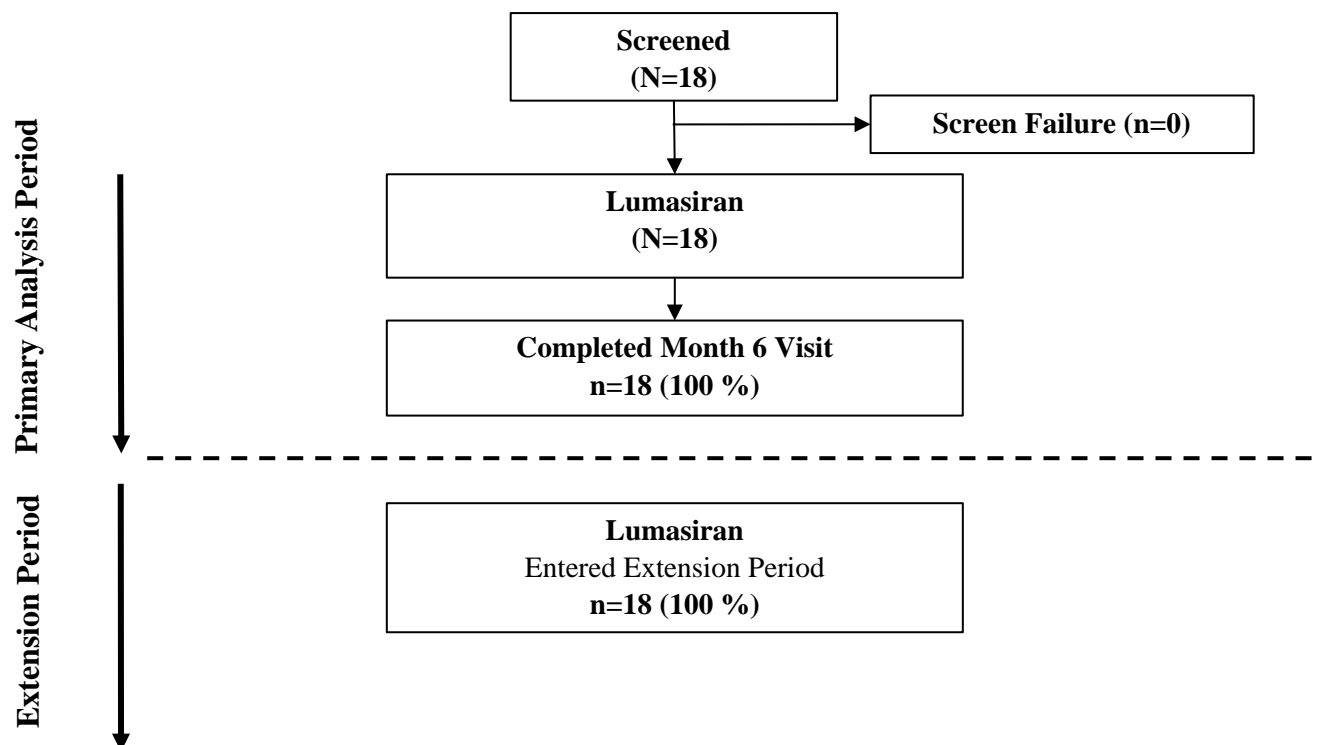


Abbildung 4-7: Darstellung des Patientenflusses der Studie ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004) zu Monat 6 (Datenschnitt: 30.06.2020)



*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 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

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

Nicht zutreffend.

**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 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ILLUMINATE-A (ALN-GO1-003)

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll ILLUMINATE-A: „ILLUMINATE-A: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with an Extended Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumasiran in Children and Adults with Primary Hyperoxaluria Type 1“ (13)	A
Studienbericht ILLUMINATE-A: (6)	B
Statistischer Analyseplan ILLUMINATE-A: “ILLUMINATE-A: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study with an Extended Dosing Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumasiran in Children and Adults with Primary Hyperoxaluria Type” (14)	C
Studienregistereintrag ILLUMINATE-A in ClinicalTrials.gov: “A Study to Evaluate Lumasiran in Children and Adults With Primary Hyperoxaluria Type 1 (ILLUMINATE-A)” (84)	D

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

A, B, C

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

Die Patienten waren in der doppelblinden Phase der Studie ILLUMINATE-A hinsichtlich der ihnen verabreichten Studienmedikation verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

Sowohl die behandelnden Prüfarzte als auch die Mitglieder des Studienteams waren während der gesamten doppelblinden Studienphase der Studie ILLUMINATE-A bezüglich der Studienmedikation verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ILLUMINATE-A handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie mit OLE-Phase. Die Randomisierung der Studienteilnehmer zu den Behandlungsrmen erfolgte zentral durch ein IRS. Die Studienteilnehmer, die behandelnden Prüfärzte und das Studienteam waren über die gesamte doppelblinde Phase der Studie ILLUMINATE-A verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Eine Prüfung der Ergebnisdarstellung aller relevanten Endpunkte verdeutlicht, dass es keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Das Verzerrungspotenzial der Studie ILLUMINATE-A ist abschließend als niedrig einzustufen.

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Veränderung des Oxalatspiegels im Urin****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

Innerhalb der doppelblinden Phase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Placebo) erhalten haben und damit der ITT-Population entspricht. Die Quantifizierung des Oxalatspiegel im Plasma wurde mittels des objektiven und validierten Verfahrens LC/MS durchgeführt. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma als niedrig einzustufen.

---

---

**Endpunkt: Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

Innerhalb der doppelblinden Phase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Placebo) erhalten haben und damit der ITT-Population entspricht. Die Quantifizierung des Oxalatspiegel im Plasma wurde mittels des objektiven und validierten Verfahrens LC/MS durchgeführt. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma als niedrig einzustufen.

---

---

**Endpunkt: Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Innerhalb der doppelblinden Phase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welche alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Lumasiran oder Placebo) erhalten haben und damit der ITT-Population entspricht. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Die Erfassung von Nierensteinen erfolgte anhand objektiver und prädefinierter Kriterien. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen als niedrig einzustufen.

**Endpunkt: Veränderung der Nephrokalzinose****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C



**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Innerhalb der doppelblinden Phase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welche alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Lumasiran oder Placebo) erhalten haben und damit der ITT-Population entspricht. Die Untersuchung der Nephrokalzinose erfolgte durch verblindetes Personal mithilfe des Ultraschalls, welches ein in der Klinik standardmäßig angewandtes, bildgebendes Verfahren darstellt. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der Nephrokalzinose als niedrig einzustufen.

**Endpunkt: Veränderung der Nierenfunktion****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

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

---

---

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

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

Innerhalb der doppelblinden Phase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welche alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Lumasiran oder Placebo) erhalten haben und damit der ITT-Population entspricht. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Die Veränderung der Nierenfunktion wird anhand der objektiven, validierten und standardmäßig durchgeführten Methode zur Ermittlung der eGFR bestimmt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der Nierenfunktion als niedrig einzustufen.

---

**Endpunkt: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Innerhalb der doppelblinden Phase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer, die ihren allgemeinen Gesundheitszustand selbst einschätzen, als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welche alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Lumasiran oder Placebo) erhalten haben und damit der ITT-Population entspricht. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das

Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS als niedrig einzustufen.

---

---

**Endpunkt: Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOL™-36 v.10**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

A, B, C

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A, B, C

---

---

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

ja       nein

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

A, B, C

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

Innerhalb der doppelblinden Phase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welches alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Placebo) erhalten haben und damit der ITT-Population entspricht. Der KDQOLTM-36 v.1.0 ist ein objektives und validiertes Standardinstrument, zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (63, 68, 69). In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des KDQOLTM-36 v.1.0 als niedrig einzustufen.

---

---

**Endpunkt: Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL****Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

Innerhalb der doppelblinden Phase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welche alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Placebo) erhalten haben und damit der ITT-Population entspricht. Der PedsQL ist ein objektives und validiertes Standardinstrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (70, 77-79). In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL als niedrig einzustufen.

---

---

**Endpunkt: Auftreten von unerwünschten Ereignissen****Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

---

**1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

---

---

**2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

Innerhalb der doppelblinden Phase der Studie ILLUMINATE-A waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis des FAS, welche alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die eine beliebige Menge der Studienmedikation (Lumasiran oder Placebo) erhalten haben und damit der ITT-Population entspricht. In den Studiendokumenten der Studie ILLUMINATE-A ist die Erhebung und Analyse der Studienergebnisse konsistent beschrieben und die Daten sind transparent dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Auftreten von UE als niedrig einzustufen.

---

Tabelle 4-121 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ILLUMINATE-B (ALN-GO1-004)

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll ILLUMINATE-B: „An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Infants and Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1.“ (15)	A
Studienbericht ILLUMINATE-B: (5)	B
Statistischer Analyseplan ILLUMINATE-B: „An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Infants and Young Children with Primary Hyperoxaluria Type 1.“ (16):	C
Studienregistereintrag ILLUMINATE-B in ClinicalTrials.gov: “An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumasiran in Infants and Young Children With Primary Hyperoxaluria Type 1.” (90)	D

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

A, B, C, D

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie.

---



---



2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie.

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Veränderung des Oxalatspiegels im Urin****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C  

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:  

---

---

**Endpunkt: Veränderung des Oxalatspiegels im Plasma****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D  

---

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie.  

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C  

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C  

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C  

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:  

---

---

**Endpunkt: Veränderung der Inzidenz von Nierensteinen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C  

---

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie.  

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C  

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C  

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Veränderung der Nephrokalzinose****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

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

---

---

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

ja             nein

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

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

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Veränderung der Nierenfunktion****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

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

A, B, C

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

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

A, B, C

---

---

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

ja             nein

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

A, B, C

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

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Veränderung des Wachstums****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

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

A, B, C

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

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

A, B, C

---

---

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

ja             nein

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

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**Begründung für die Einstufung:  

---

---

**Endpunkt: Veränderung des adaptiven Verhaltens gemessen anhand der VABS-II****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**Begründung für die Einstufung:  

---

---

**Endpunkt: Auftreten von unerwünschten Ereignissen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Bei der Studie ILLUMINATE-B handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-III-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---

---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*



**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **Anhang 4-G: Detaillierte Darstellung der durchgeführten Subgruppenanalysen**

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	6 to <12 years	Baseline [1]	n/N (%)	7/13 (53.8)	9/26 (34.6)
			Mean (SD)	1.610 (0.8296)	2.158 (0.7733)
		Month 3 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	8/26 (30.8)
			Mean (SD)	-12.181 (20.6604)	-69.647 (10.5634)
			LS Mean (SEM)	-14.27 (6.914)	-68.70 (6.293)
			95% CI	(-28.66, 0.12)	(-81.69, -55.70)
	Month 4 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	7/26 (26.9)	
		Mean (SD)	-13.486 (30.4706)	-57.580 (20.5477)	
		LS Mean (SEM)	-8.97 (6.933)	-63.40 (6.483)	
		95% CI	(-23.38, 5.44)	(-76.74, -50.05)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Age at screening	6 to <12 years	Month 5 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	8/26 (30.8)	
			Mean (SD)	-12.444 (28.5729)	-68.111 (14.4060)	
			LS Mean (SEM)	-13.15 (6.867)	-67.58 (6.363)	
			95% CI	(-27.45, 1.14)	(-80.72, -54.45)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	8/26 (30.8)
				Mean (SD)	-1.364 (17.6954)	-73.804 (9.7146)
		LS Mean (SEM)		-11.02 (6.867)	-65.45 (6.363)	
		95% CI		(-25.32, 3.28)	(-78.58, -52.31)	
		Average of Month 3 through Month 6		n/N (%)	7/13 (53.8)	9/26 (34.6)
				Mean (SD)	-9.869 (20.7433)	-68.215 (9.9096)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Age at screening	6 to <12 years	Average of Month 3 through Month 6	LS Mean (SEM)	-11.85 (6.058)	-66.28 (5.460)	
			95% CI	(-24.96, 1.25)	(-78.00, -54.56)	
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-54.43 (8.398)	
			95% CI		(-72.53, -36.32)	
			p-value		1.868E-05	
	12 to <18 years	Baseline [1]		n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
				Mean (SD)	1.683 (-)	1.686 (0.4278)
		Month 3 [3]		n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
				Mean (SD)	-5.160 (-)	-60.146 (21.9541)
				LS Mean (SEM)	-16.92 (14.439)	-57.79 (7.154)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)		
Age at screening	12 to <18 years	Month 3 [3]	95% CI	(-60.14, 26.31)	(-76.20, -39.39)		
			n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)		
			Mean (SD)	-7.254 (-)	-55.591 (9.8595)		
					LS Mean (SEM)	-13.47 (14.439)	-54.35 (7.154)
					95% CI	(-56.70, 29.76)	(-72.75, -35.95)
					n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
		Month 4 [3]			Mean (SD)	-26.014 (-)	-63.157 (14.3201)
					LS Mean (SEM)	-22.90 (14.439)	-63.78 (7.154)
					95% CI	(-66.13, 20.32)	(-82.18, -45.38)
		Month 5 [3]			n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
					Mean (SD)	-26.014 (-)	-63.157 (14.3201)
					LS Mean (SEM)	-22.90 (14.439)	-63.78 (7.154)
Month 6 [3]			95% CI	(-66.13, 20.32)	(-82.18, -45.38)		
			n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)		
			Mean (SD)	-26.014 (-)	-63.157 (14.3201)		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	12 to <18 years	Month 6 [3]	Mean (SD)	-36.840 (-)	-60.063 (12.9900)
			LS Mean (SEM)	-22.13 (14.439)	-63.01 (7.154)
			95% CI	(-65.35, 21.10)	(-81.41, -44.60)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-18.817 (-)	-59.740 (13.4021)
			LS Mean (SEM)	-18.85 (14.023)	-59.73 (6.271)
			95% CI	(-63.48, 25.77)	(-79.69, -39.77)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-40.88 (15.361)
			95% CI		(-89.76, 8.01)
			p-value		0.0763

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Age at screening	>=18 years	Baseline [1]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)	
			Mean (SD)	2.073 (0.4580)	1.656 (0.4209)	
			Month 3 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	11/26 (42.3)
				Mean (SD)	-39.199 (23.9096)	-61.231 (25.9395)
				LS Mean (SEM)	-20.29 (8.621)	-68.48 (6.101)
				95% CI	(-38.24, -2.35)	(-80.91, -56.05)
		Month 4 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	11/26 (42.3)	
			Mean (SD)	-33.829 (21.8517)	-66.189 (12.3832)	
			LS Mean (SEM)	-22.02 (8.621)	-70.21 (6.101)	
			95% CI	(-39.97, -4.08)	(-82.64, -57.78)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Age at screening	>=18 years	Month 5 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)	
			Mean (SD)	-16.079 (8.4879)	-54.069 (36.3006)	
			LS Mean (SEM)	-8.88 (8.546)	-57.07 (5.984)	
			95% CI	(-26.70, 8.94)	(-69.28, -44.85)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)
				Mean (SD)	-8.453 (23.3085)	-65.118 (18.9333)
		LS Mean (SEM)		-14.44 (8.546)	-62.63 (5.984)	
		Average of Month 3 through Month 6	95% CI	(-32.26, 3.39)	(-74.84, -50.41)	
			n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)	
			Mean (SD)	-24.390 (7.7675)	-60.942 (22.3950)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	>=18 years	Average of Month 3 through Month 6	LS Mean (SEM)	-16.41 (7.783)	-64.60 (4.840)
			95% CI	(-33.10, 0.28)	(-74.97, -54.23)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-48.19 (9.507)
			95% CI		(-68.59, -27.79)
			p-value		0.0002

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	8/13 (61.5)	18/26 (69.2)
			Mean (SD)	1.862 (0.6240)	1.839 (0.5784)
		Month 3 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	17/26 (65.4)
			Mean (SD)	-24.731 (25.6118)	-65.134 (13.2215)
			LS Mean (SEM)	-16.27 (4.708)	-69.06 (3.826)
			95% CI	(-25.85, -6.69)	(-76.91, -61.21)
	Month 4 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	17/26 (65.4)	
		Mean (SD)	-19.994 (31.1131)	-59.188 (14.2531)	
		LS Mean (SEM)	-11.50 (5.079)	-64.30 (4.250)	
		95% CI	(-21.82, -1.19)	(-73.01, -55.58)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Gender	Male	Month 5 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	18/26 (69.2)	
			Mean (SD)	-11.254 (20.2614)	-64.316 (14.5133)	
			LS Mean (SEM)	-11.44 (4.200)	-64.23 (3.137)	
			95% CI	(-20.02, -2.86)	(-70.67, -57.80)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	18/26 (69.2)
				Mean (SD)	-5.335 (19.4980)	-67.131 (11.0912)
		LS Mean (SEM)		-11.57 (4.167)	-64.36 (3.094)	
		95% CI		(-20.09, -3.04)	(-70.73, -57.99)	
		Average of Month 3 through Month 6		n/N (%)	8/13 (61.5)	18/26 (69.2)
				Mean (SD)	-15.329 (17.5916)	-64.291 (10.2289)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Male	Average of Month 3 through Month 6	LS Mean (SEM)	-12.69 (3.831)	-65.49 (2.639)
			95% CI	(-20.59, -4.79)	(-70.93, -60.05)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-52.80 (4.502)
			95% CI		(-62.11, -43.48)
			p-value		3.349E-11
	Female	Baseline [1]	n/N (%)	5/13 (38.5)	8/26 (30.8)
			Mean (SD)	1.684 (0.8344)	1.829 (0.6774)
		Month 3 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	7/26 (26.9)
			Mean (SD)	-17.714 (25.2094)	-60.595 (34.0375)
		LS Mean (SEM)	-1.95 (9.192)	-69.31 (8.934)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Gender	Female	Month 3 [3]	95% CI	(-21.67, 17.76)	(-88.64, -49.99)	
			Month 4 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	6/26 (23.1)
				Mean (SD)	-22.170 (22.8944)	-67.148 (17.0104)
		Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	-8.95 (6.722)	-76.32 (6.460)	
			95% CI	(-23.38, 5.47)	(-90.26, -62.37)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	7/26 (26.9)
		Mean (SD)		-20.698 (23.5117)	-50.259 (46.8793)	
		LS Mean (SEM)		1.27 (11.725)	-66.09 (11.434)	
		95% CI	(-23.99, 26.53)	(-90.92, -41.26)		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Female	Month 6 [3]	Mean (SD)	-9.194 (24.8385)	-66.259 (25.2877)
			LS Mean (SEM)	-3.25 (7.311)	-70.61 (6.928)
			95% CI	(-18.96, 12.47)	(-85.68, -55.54)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	5/13 (38.5)	8/26 (30.8)
			Mean (SD)	-17.444 (17.7891)	-60.837 (28.0906)
			LS Mean (SEM)	-3.22 (7.905)	-70.58 (7.577)
			95% CI	(-20.17, 13.73)	(-87.00, -54.17)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-67.36 (5.281)
			95% CI		(-79.36, -55.36)
			p-value		6.066E-07

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	9/13 (69.2)	21/26 (80.8)	
			Mean (SD)	1.903 (0.7218)	1.817 (0.6326)	
			Month 3 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	20/26 (76.9)
				Mean (SD)	-20.872 (24.8881)	-61.632 (21.9230)
				LS Mean (SEM)	-14.80 (5.521)	-63.63 (4.420)
				95% CI	(-25.96, -3.64)	(-72.62, -54.63)
		Month 4 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	18/26 (69.2)	
			Mean (SD)	-25.645 (22.4356)	-61.759 (16.8568)	
			LS Mean (SEM)	-17.40 (5.128)	-66.22 (4.022)	
			95% CI	(-27.81, -6.99)	(-74.42, -58.03)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Race	White	Month 5 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	20/26 (76.9)	
			Mean (SD)	-20.907 (18.8663)	-58.127 (29.8467)	
			LS Mean (SEM)	-13.06 (5.982)	-61.89 (4.979)	
			95% CI	(-25.14, -0.99)	(-72.03, -51.75)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	20/26 (76.9)
				Mean (SD)	-13.553 (20.2321)	-64.854 (16.6121)
		LS Mean (SEM)		-15.34 (4.716)	-64.17 (3.387)	
		95% CI		(-24.96, -5.73)	(-71.08, -57.25)	
		Average of Month 3 through Month 6		n/N (%)	9/13 (69.2)	21/26 (80.8)
				Mean (SD)	-20.244 (14.3965)	-61.716 (18.7710)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	White	Average of Month 3 through Month 6	LS Mean (SEM)	-15.15 (4.778)	-63.98 (3.482)
			95% CI	(-24.88, -5.42)	(-71.07, -56.88)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-48.83 (5.287)
			95% CI		(-59.68, -37.97)
			p-value		8.134E-10
	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	1.548 (0.6030)	1.915 (0.4629)
		Month 3 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	4/26 (15.4)
			Mean (SD)	-24.642 (27.6322)	-74.702 (7.0523)
		LS Mean (SEM)	-20.71 (5.906)	-81.39 (5.648)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	Non-white	Month 3 [3]	95% CI	(-38.22, -3.21)	(-98.64, -64.15)
			n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-9.999 (37.3392)	-59.486 (5.6436)
			LS Mean (SEM)	-3.78 (7.746)	-64.46 (7.506)
		Month 4 [3]	95% CI	(-22.40, 14.84)	(-82.82, -46.10)
			n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-1.339 (21.9961)	-69.392 (9.0760)
			LS Mean (SEM)	-5.43 (4.972)	-66.12 (4.588)
		Month 5 [3]	95% CI	(-16.95, 6.09)	(-76.76, -55.47)
			n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-1.339 (21.9961)	-69.392 (9.0760)
			LS Mean (SEM)	-5.43 (4.972)	-66.12 (4.588)
Month 6 [3]	95% CI	(-16.95, 6.09)	(-76.76, -55.47)		
	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)		
	Mean (SD)	-1.339 (21.9961)	-69.392 (9.0760)		
	LS Mean (SEM)	-5.43 (4.972)	-66.12 (4.588)		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	Non-white	Month 6 [3]	Mean (SD)	8.331 (13.8321)	-75.020 (8.2948)
			LS Mean (SEM)	-4.26 (6.187)	-64.94 (5.883)
			95% CI	(-20.31, 11.78)	(-81.05, -48.84)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-6.912 (20.7811)	-69.583 (4.2255)
			LS Mean (SEM)	-8.55 (4.433)	-69.23 (4.019)
			95% CI	(-20.08, 2.98)	(-79.86, -58.60)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-60.68 (5.748)
			95% CI		(-75.10, -46.27)
			p-value		7.810E-05

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	9/13 (69.2)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	1.492 (0.5594)	1.758 (0.6019)
		Month 3 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-22.581 (22.4382)	-65.413 (16.5587)
			LS Mean (SEM)	-20.74 (5.110)	-66.28 (4.553)
			95% CI	(-31.29, -10.18)	(-75.67, -56.89)
	Month 4 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	11/26 (42.3)	
		Mean (SD)	-19.376 (27.3894)	-58.047 (17.4702)	
		LS Mean (SEM)	-14.80 (5.775)	-60.35 (5.293)	
		95% CI	(-26.69, -2.92)	(-71.24, -49.45)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Month 5 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-16.157 (25.1972)	-60.841 (14.5228)
			LS Mean (SEM)	-15.84 (5.266)	-61.38 (4.723)
			95% CI	(-26.69, -4.99)	(-71.12, -51.64)
		Month 6 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-8.264 (20.7905)	-65.174 (12.1517)
			LS Mean (SEM)	-14.94 (4.745)	-60.48 (4.122)
			95% CI	(-24.82, -5.06)	(-69.06, -51.90)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	9/13 (69.2)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	-16.594 (19.2172)	-62.303 (12.8137)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Average of Month 3 through Month 6	LS Mean (SEM)	-16.58 (4.558)	-62.12 (3.920)
			95% CI	(-26.09, -7.07)	(-70.27, -53.98)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-45.54 (5.885)
			95% CI		(-57.84, -33.24)
			p-value		2.448E-07
	No	Baseline [1]	n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	2.474 (0.3797)	1.914 (0.6052)
		Month 3 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-20.797 (32.9075)	-62.207 (24.8132)
			LS Mean (SEM)	-9.34 (7.453)	-66.19 (6.647)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use	No	Month 3 [3]	95% CI	(-24.79, 6.11)	(-80.26, -52.12)
			n/N (%)	4/13 (30.8)	12/26 (46.2)
				Mean (SD)	-24.105 (30.6812)
		Month 4 [3]	LS Mean (SEM)	-12.32 (5.938)	-69.18 (4.976)
			95% CI	(-24.61, -0.04)	(-79.73, -58.63)
			Month 5 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)
		Mean (SD)		-12.027 (8.8115)	-59.954 (35.8675)
				LS Mean (SEM)	-5.20 (8.783)
		Month 6 [3]	95% CI	(-23.66, 13.25)	(-79.37, -44.74)
			n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)
				Mean (SD)	-12.027 (8.8115)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use	No	Month 6 [3]	Mean (SD)	-3.569 (23.4935)	-68.468 (18.7969)
			LS Mean (SEM)	-9.72 (6.205)	-66.57 (5.126)
			95% CI	(-22.73, 3.29)	(-77.75, -55.40)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	-15.125 (12.7205)	-64.154 (21.1656)
			LS Mean (SEM)	-9.15 (6.194)	-66.00 (5.176)
			95% CI	(-22.09, 3.80)	(-77.19, -54.80)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-56.85 (4.805)
			95% CI		(-67.14, -46.57)
			p-value		8.886E-09

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	1.301 (0.4367)	1.479 (0.4638)
		Month 3 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-23.676 (25.0962)	-58.310 (25.4598)
			LS Mean (SEM)	-14.79 (5.746)	-62.40 (5.047)
			95% CI	(-26.67, -2.91)	(-72.95, -51.85)
		Month 4 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-14.528 (27.5508)	-58.686 (17.6574)
			LS Mean (SEM)	-11.76 (5.455)	-59.37 (4.725)
			95% CI	(-23.02, -0.50)	(-69.20, -49.54)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Month 5 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	-12.263 (26.9930)	-53.742 (35.1102)
			LS Mean (SEM)	-8.28 (6.885)	-55.89 (6.254)
			95% CI	(-22.43, 5.87)	(-68.90, -42.88)
		Month 6 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	-8.582 (23.9087)	-65.823 (19.8068)
			LS Mean (SEM)	-14.84 (4.566)	-62.45 (3.543)
			95% CI	(-24.35, -5.33)	(-69.85, -55.05)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	-14.763 (21.5399)	-58.686 (22.2576)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Average of Month 3 through Month 6	LS Mean (SEM)	-12.42 (4.878)	-60.03 (3.988)
			95% CI	(-22.53, -2.31)	(-68.34, -51.72)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-47.61 (5.257)
			95% CI		(-58.69, -36.53)
			p-value		5.929E-08
	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	6/13 (46.2)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	2.369 (0.3958)	2.193 (0.5002)
		Month 3 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-20.114 (26.3264)	-69.310 (13.4647)
			LS Mean (SEM)	-14.01 (5.226)	-71.12 (4.662)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Month 3 [3]	95% CI	(-24.80, -3.22)	(-80.89, -61.36)
		Month 4 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	-28.184 (27.3150)	-64.078 (11.7549)
			LS Mean (SEM)	-15.35 (5.637)	-72.46 (5.084)
			95% CI	(-27.01, -3.69)	(-83.12, -61.80)
		Month 5 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-17.946 (13.2913)	-67.572 (12.7081)
			LS Mean (SEM)	-12.88 (4.139)	-69.99 (3.369)
			95% CI	(-21.46, -4.30)	(-77.04, -62.94)
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	12/26 (46.2)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)		
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Month 6 [3]	Mean (SD)	-4.762 (18.4278)	-68.039 (10.4164)		
			LS Mean (SEM)	-8.78 (4.085)	-65.90 (3.334)		
			95% CI	(-17.28, -0.29)	(-72.91, -58.88)		
				Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	6/13 (46.2)	13/26 (50.0)
				Mean (SD)	-17.752 (11.2530)	-67.771 (8.5978)	
				LS Mean (SEM)	-12.75 (3.690)	-69.87 (2.810)	
				95% CI	(-20.48, -5.03)	(-75.77, -63.96)	
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-57.11 (4.104)	
				95% CI		(-65.83, -48.39)	
				p-value		3.550E-10	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)	
			Mean (SD)	2.352 (0.3571)	2.335 (0.5782)	
			Month 3 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)
				Mean (SD)	-32.445 (28.4658)	-65.629 (22.8225)
				LS Mean (SEM)	-26.43 (10.214)	-70.14 (9.790)
				95% CI	(-50.40, -2.46)	(-93.50, -46.78)
		Month 4 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)	
			Mean (SD)	-34.045 (28.6206)	-60.649 (16.3322)	
			LS Mean (SEM)	-24.27 (9.746)	-67.98 (9.302)	
			95% CI	(-47.55, -0.99)	(-90.65, -45.31)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Month 5 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)	
			Mean (SD)	-15.991 (4.7113)	-62.819 (12.4732)	
			LS Mean (SEM)	-17.77 (6.041)	-61.48 (5.293)	
			95% CI	(-34.01, -1.54)	(-75.70, -47.27)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)
				Mean (SD)	-1.148 (28.1559)	-68.735 (14.4067)
		LS Mean (SEM)		-14.79 (9.852)	-58.50 (9.412)	
		Average of Month 3 through Month 6	95% CI	(-39.26, 9.68)	(-82.56, -34.45)	
			n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)	
			Mean (SD)	-20.907 (6.4862)	-64.458 (15.2428)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Average of Month 3 through Month 6	LS Mean (SEM)	-20.81 (6.491)	-64.53 (5.802)
			95% CI	(-37.30, -4.33)	(-79.21, -49.84)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-43.71 (7.702)
			95% CI		(-65.10, -22.33)
			p-value		0.0048
			>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]	n/N (%)	10/13 (76.9)
		Mean (SD)	1.626 (0.6779)	1.745 (0.5657)	
		Month 3 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	20/26 (76.9)
		Mean (SD)	-18.908 (24.1336)	-63.446 (20.8654)	
			LS Mean (SEM)	-12.55 (5.102)	-66.42 (4.142)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Month 3 [3]	95% CI	(-22.85, -2.25)	(-74.83, -58.01)
		Month 4 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	19/26 (73.1)
			Mean (SD)	-16.867 (27.0146)	-61.395 (15.2318)
			LS Mean (SEM) 95% CI	-10.97 (4.849) (-20.78, -1.15)	-64.84 (3.894) (-72.74, -56.93)
		Month 5 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)
			Mean (SD)	-14.555 (24.2903)	-59.916 (29.3833)
			LS Mean (SEM) 95% CI	-8.90 (5.650) (-20.29, 2.49)	-62.77 (4.780) (-72.49, -53.06)
		Month 6 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Month 6 [3]	Mean (SD)	-8.521 (19.6183)	-66.535 (16.2680)
			LS Mean (SEM)	-11.42 (4.324)	-65.29 (3.132)
			95% CI	(-20.22, -2.62)	(-71.67, -58.91)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	10/13 (76.9)	22/26 (84.6)
			Mean (SD)	-14.713 (19.0704)	-63.005 (17.8141)
			LS Mean (SEM)	-10.96 (4.461)	-64.83 (3.333)
			95% CI	(-20.02, -1.90)	(-71.61, -58.05)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-53.87 (4.949)
			95% CI		(-64.00, -43.74)
			p-value		1.122E-11

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	1.659 (0.0342)	1.817 (0.6909)
		Month 3 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	10/26 (38.5)
			Mean (SD)	-33.608 (40.2323)	-54.826 (28.6630)
			LS Mean (SEM)	-19.79 (9.079)	-58.12 (7.714)
			95% CI	(-39.05, -0.54)	(-75.12, -41.12)
	Month 4 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	10/26 (38.5)	
		Mean (SD)	-26.203 (26.7981)	-56.441 (11.9949)	
		LS Mean (SEM)	-20.33 (6.048)	-58.65 (3.885)	
		95% CI	(-33.35, -7.30)	(-67.16, -50.15)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Region 1	North America	Month 5 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)	
			Mean (SD)	-15.593 (14.7368)	-56.387 (38.2703)	
			LS Mean (SEM)	-17.68 (10.574)	-56.01 (9.471)	
			95% CI	(-40.29, 4.93)	(-76.95, -35.06)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)
				Mean (SD)	-32.966 (5.4789)	-65.019 (21.3876)
		LS Mean (SEM)		-27.66 (7.098)	-65.98 (5.318)	
		95% CI		(-42.82, -12.49)	(-77.92, -54.04)	
		Average of Month 3 through Month 6		n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)
				Mean (SD)	-27.093 (11.7037)	-59.036 (23.6948)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	North America	Average of Month 3 through Month 6	LS Mean (SEM)	-21.36 (7.508)	-59.69 (5.850)
			95% CI	(-37.40, -5.33)	(-72.84, -46.54)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-38.33 (5.650)
			95% CI		(-51.20, -25.45)
			p-value		0.0001
	Other	Baseline [1]	n/N (%)	11/13 (84.6)	15/26 (57.7)
			Mean (SD)	1.818 (0.7459)	1.850 (0.5423)
		Month 3 [3]	n/N (%)	11/13 (84.6)	14/26 (53.8)
			Mean (SD)	-19.927 (23.1299)	-70.227 (9.0834)
			LS Mean (SEM)	-11.01 (4.121)	-75.72 (3.985)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	Other	Month 3 [3]	95% CI	(-19.44, -2.58)	(-83.91, -67.54)
			n/N (%)	11/13 (84.6)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	-19.854 (28.4623)	-64.975 (16.5116)
		Month 4 [3]	LS Mean (SEM)	-7.70 (5.129)	-72.41 (5.011)
			95% CI	(-18.21, 2.80)	(-82.70, -62.12)
			n/N (%)	11/13 (84.6)	14/26 (53.8)
		Month 5 [3]	Mean (SD)	-14.757 (22.6737)	-63.517 (14.6849)
			LS Mean (SEM)	-5.73 (4.294)	-70.45 (4.132)
			95% CI	(-14.51, 3.04)	(-78.92, -61.97)
		Month 6 [3]	n/N (%)	11/13 (84.6)	14/26 (53.8)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	Other	Month 6 [3]	Mean (SD)	-2.065 (18.7855)	-68.354 (9.9579)
			LS Mean (SEM)	-3.01 (3.133)	-67.72 (2.942)
			95% CI	(-9.39, 3.38)	(-73.73, -61.71)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	11/13 (84.6)	15/26 (57.7)
			Mean (SD)	-14.151 (17.3937)	-66.303 (10.0671)
			LS Mean (SEM)	-6.86 (3.374)	-71.57 (3.191)
			95% CI	(-13.76, 0.03)	(-78.12, -65.03)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-64.71 (3.151)
			95% CI		(-71.24, -58.18)
			p-value		5.750E-16

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	8/13 (61.5)	10/26 (38.5)
			Mean (SD)	1.851 (0.6750)	1.609 (0.3522)
		Month 3 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	9/26 (34.6)
			Mean (SD)	-22.867 (23.3122)	-68.887 (7.8783)
			LS Mean (SEM)	-14.13 (4.609)	-74.71 (4.500)
			95% CI	(-23.74, -4.51)	(-84.13, -65.30)
	Month 4 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	8/26 (30.8)	
		Mean (SD)	-22.944 (32.4378)	-59.694 (18.9670)	
		LS Mean (SEM)	-8.58 (6.917)	-69.17 (6.828)	
		95% CI	(-23.11, 5.95)	(-83.52, -54.81)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Europe	Month 5 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	9/26 (34.6)
			Mean (SD)	-16.620 (25.5795)	-61.919 (16.4337)
			LS Mean (SEM)	-8.48 (5.433)	-69.06 (5.317)
			95% CI	(-19.82, 2.86)	(-80.19, -57.94)
		Month 6 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	9/26 (34.6)
			Mean (SD)	-3.146 (19.8401)	-65.905 (9.6571)
			LS Mean (SEM)	-4.49 (4.103)	-65.08 (4.026)
			95% CI	(-13.03, 4.05)	(-73.48, -56.68)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	8/13 (61.5)	10/26 (38.5)
			Mean (SD)	-16.394 (18.8816)	-63.802 (11.1199)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrqoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Europe	Average of Month 3 through Month 6	LS Mean (SEM)	-8.92 (4.150)	-69.51 (4.025)
			95% CI	(-17.58, -0.25)	(-77.91, -61.10)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-60.59 (3.967)
			95% CI		(-69.08, -52.09)
			p-value		3.169E-10
	Other	Baseline [1]	n/N (%)	5/13 (38.5)	16/26 (61.5)
			Mean (SD)	1.702 (0.7664)	1.978 (0.6805)
		Month 3 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	15/26 (57.7)
			Mean (SD)	-20.696 (29.4390)	-60.764 (25.3303)
		LS Mean (SEM)	-13.12 (7.081)	-63.14 (5.630)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Region 2	Other	Month 3 [3]	95% CI	(-27.57, 1.34)	(-74.83, -51.45)	
			Month 4 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	15/26 (57.7)
				Mean (SD)	-17.451 (18.9014)	-62.103 (13.1738)
		LS Mean (SEM)		-13.87 (5.510)	-63.90 (3.533)	
		Month 5 [3]	95% CI	(-25.31, -2.44)	(-71.26, -56.53)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	16/26 (61.5)
				Mean (SD)	-12.112 (13.3847)	-59.515 (32.2168)
		LS Mean (SEM)		-10.12 (7.335)	-60.14 (5.972)	
		95% CI	(-25.11, 4.88)	(-72.59, -47.69)		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Other	Month 6 [3]	Mean (SD)	-12.697 (23.1233)	-67.439 (18.5693)
			LS Mean (SEM)	-16.29 (5.857)	-66.32 (4.021)
			95% CI	(-28.38, -4.21)	(-74.72, -57.91)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	5/13 (38.5)	16/26 (61.5)
			Mean (SD)	-15.739 (15.4022)	-62.871 (20.4127)
			LS Mean (SEM)	-13.35 (5.901)	-63.37 (4.084)
			95% CI	(-25.51, -1.19)	(-71.87, -54.87)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-50.02 (5.885)
			95% CI		(-62.41, -37.63)
			p-value		1.274E-07

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	10/13 (76.9)	23/26 (88.5)
			Mean (SD)	1.631 (0.6461)	1.778 (0.5951)
		Month 3 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)
			Mean (SD)	-26.638 (24.5643)	-65.054 (20.7845)
			LS Mean (SEM)	-22.24 (5.080)	-66.77 (3.935)
			95% CI	(-32.40, -12.07)	(-74.61, -58.94)
	Month 4 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	20/26 (76.9)	
		Mean (SD)	-25.172 (29.4374)	-61.222 (14.5429)	
		LS Mean (SEM)	-19.75 (5.101)	-64.29 (3.961)	
		95% CI	(-29.96, -9.55)	(-72.17, -56.41)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	Yes	Month 5 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	22/26 (84.6)
			Mean (SD)	-14.831 (23.5714)	-58.709 (28.4255)
			LS Mean (SEM)	-14.48 (5.070)	-59.01 (3.883)
			95% CI	(-24.63, -4.33)	(-66.74, -51.28)
		Month 6 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	22/26 (84.6)
			Mean (SD)	-3.737 (21.4791)	-66.645 (16.0018)
			LS Mean (SEM)	-16.46 (5.067)	-61.00 (3.887)
			95% CI	(-26.61, -6.32)	(-68.74, -53.26)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	10/13 (76.9)	23/26 (88.5)
			Mean (SD)	-17.595 (18.4959)	-63.064 (17.6550)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	Yes	Average of Month 3 through Month 6	LS Mean (SEM)	-18.23 (4.395)	-62.77 (2.976)
			95% CI	(-27.13, -9.33)	(-68.79, -56.75)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-44.54 (5.288)
			95% CI		(-55.24, -33.84)
			p-value		2.809E-10
	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
			Mean (SD)	2.337 (0.5925)	2.278 (0.4730)
		Month 3 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
			Mean (SD)	-6.678 (21.6247)	-55.103 (21.8015)
			LS Mean (SEM)	-5.49 (10.609)	-56.29 (10.609)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	No	Month 3 [3]	95% CI	(-35.23, 24.25)	(-86.03, -26.55)
			n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
			Mean (SD)	-6.361 (11.6562)	-61.549 (21.9029)
		Month 4 [3]	LS Mean (SEM)	-8.55 (10.609)	-59.36 (10.609)
			95% CI	(-38.29, 21.19)	(-89.10, -29.62)
			n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
		Month 5 [3]	Mean (SD)	-15.069 (13.3921)	-72.639 (11.8779)
			LS Mean (SEM)	-18.45 (10.609)	-69.26 (10.609)
			95% CI	(-48.19, 11.29)	(-99.00, -39.52)
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.5.1  
Percent Change from Baseline in 24-hour Urinary Oxalate Corrected for Body Surface Area (mmol/24hr/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	No	Month 6 [3]	Mean (SD)	-17.095 (17.4763)	-68.662 (16.4920)
			LS Mean (SEM)	-17.48 (10.609)	-68.28 (10.609)
			95% CI	(-47.22, 12.27)	(-98.02, -38.54)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
			Mean (SD)	-11.301 (11.7370)	-64.488 (15.9001)
			LS Mean (SEM)	-12.49 (9.876)	-63.30 (9.876)
			95% CI	(-43.89, 18.91)	(-94.69, -31.90)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-50.81 (13.871)
			95% CI		(-95.21, -6.40)
			p-value		0.0358

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the median of all valid 24-hr urine assessments collected prior to the first dose date/time of study drug (lumasiran or placebo) without any non-protocol-related sample issues in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the median of all valid 24-hr urine assessments without any non-protocol-related sample issues at that specific post-baseline protocol visit is used.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qoxbsa24\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 19NOV2020 at 14:03 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	6 to <12 years	Baseline [1]	n/N (%)	7/13 (53.8)	9/26 (34.6)
			Mean (SD)	14.59 (7.160)	17.03 (10.940)
		Month 3 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	8/26 (30.8)
			Mean (SD)	2.85 (23.544)	-37.99 (29.550)
			LS Mean (SEM)	12.33 (33.151)	-45.07 (32.272)
			95% CI	(-54.72, 79.39)	(-110.21, 20.07)
	Month 4 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	8/26 (30.8)	
		Mean (SD)	-21.05 (14.249)	-51.60 (17.777)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	6 to <12 years	Month 4 [3]	LS Mean (SEM)	-6.08 (33.151)	-63.48 (32.272)
			95% CI	(-73.14, 60.98)	(-128.62, 1.66)
		Month 5 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	7/26 (26.9)
			Mean (SD)	-6.71 (18.044)	-37.24 (39.441)
			LS Mean (SEM)	5.92 (33.666)	-51.48 (33.535)
			95% CI	(-62.16, 74.01)	(-119.08, 16.11)
	Month 6 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	8/26 (30.8)	
		Mean (SD)	132.19 (314.452)	-18.52 (72.139)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	6 to <12 years	Month 6 [3]	LS Mean (SEM)	83.08 (33.151)	25.67 (32.272)
			95% CI	(16.02, 150.13)	(-39.47, 90.81)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	7/13 (53.8)	8/26 (30.8)
			Mean (SD)	26.82 (79.480)	-36.86 (35.171)
			LS Mean (SEM)	23.81 (21.917)	-33.59 (20.856)
			95% CI	(-25.15, 72.78)	(-79.83, 12.65)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-57.40 (30.433)
95% CI		(-125.04, 10.23)			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	6 to <12 years	Average of Month 3 through Month 6	p-value		0.0880
	12 to <18 years	Baseline [1]	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	15.20 (-)	13.82 (6.002)
		Month 3 [3]	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	14.47 (-)	-35.54 (14.159)
			LS Mean (SEM)	-12.11 (16.305)	-30.22 (10.350)
			95% CI	(-49.17, 24.95)	(-52.26, -8.19)
		Month 4 [3]	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	12 to <18 years	Month 4 [3]	Mean (SD)	-23.03 (-)	-44.20 (9.348)
			LS Mean (SEM)	-25.58 (16.305)	-43.69 (10.350)
			95% CI	(-62.64, 11.48)	(-65.72, -21.66)
		Month 5 [3]	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-42.04 (-)	-21.21 (40.727)
			LS Mean (SEM)	-9.59 (16.305)	-27.70 (10.350)
	Month 6 [3]	95% CI	(-46.64, 27.47)	(-49.73, -5.66)	
		n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	12 to <18 years	Month 6 [3]	Mean (SD)	-19.74 (-)	-26.79 (23.982)
			LS Mean (SEM)	-10.52 (16.305)	-28.63 (10.350)
			95% CI	(-47.58, 26.54)	(-50.67, -6.60)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-17.58 (-)	-31.93 (16.178)
			LS Mean (SEM)	-14.45 (14.081)	-32.56 (6.289)
			95% CI	(-49.15, 20.25)	(-48.18, -16.94)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-18.11 (15.431)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	12 to <18 years	Average of Month 3 through Month 6	95% CI		(-56.06, 19.84)
			p-value		0.2859
	>=18 years	Baseline [1]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	16.80 (9.010)	13.47 (5.066)
		Month 3 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	3.94 (14.576)	-27.53 (20.390)
		LS Mean (SEM)	18.04 (10.202)	-35.71 (8.177)	
		95% CI	(-2.72, 38.80)	(-52.17, -19.24)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	>=18 years	Month 4 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	-9.10 (26.847)	-38.18 (11.141)
			LS Mean (SEM)	6.35 (10.232)	-47.40 (8.131)
			95% CI	(-14.48, 27.17)	(-63.76, -31.04)
		Month 5 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	37.61 (66.779)	-32.93 (18.759)
			LS Mean (SEM)	25.75 (10.239)	-27.99 (7.847)
			95% CI	(4.90, 46.61)	(-43.79, -12.19)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	>=18 years	Month 6 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	31.43 (38.634)	-25.46 (40.494)
			LS Mean (SEM)	29.21 (10.239)	-24.54 (7.847)
			95% CI	(8.36, 50.06)	(-40.34, -8.74)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	15.97 (28.054)	-32.57 (19.296)
			LS Mean (SEM)	19.84 (8.436)	-33.91 (5.530)
			95% CI	(2.17, 37.51)	(-45.48, -22.34)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	>=18 years	Average of Month 3 through Month 6	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-53.75 (10.251)
			95% CI		(-75.17, -32.32)
			p-value		4.304E-05
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	8/13 (61.5)	18/26 (69.2)
			Mean (SD)	15.80 (7.518)	15.37 (8.434)
			Month 3 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)
		Mean (SD)	2.63 (21.155)	-33.59 (21.637)	
		LS Mean (SEM)	0.19 (5.644)	-32.51 (4.346)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Gender	Male	Month 3 [3]	95% CI	(-11.31, 11.69)	(-41.41, -23.60)	
			n/N (%)	8/13 (61.5)	18/26 (69.2)	
			Mean (SD)	-17.73 (18.042)	-44.98 (13.546)	
			LS Mean (SEM)	-13.96 (5.067)	-46.65 (3.564)	
		Month 4 [3]	95% CI	(-24.38, -3.53)	(-54.02, -39.29)	
			n/N (%)	8/13 (61.5)	17/26 (65.4)	
			Mean (SD)	15.31 (57.686)	-28.38 (32.441)	
			LS Mean (SEM)	7.63 (8.833)	-25.07 (8.124)	
			Month 5 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	17/26 (65.4)
				Mean (SD)	15.31 (57.686)	-28.38 (32.441)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Male	Month 5 [3]	95% CI	(-10.37, 25.62)	(-41.79, -8.35)
		Month 6 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	18/26 (69.2)
			Mean (SD)	124.59 (292.523)	-24.13 (49.097)
			LS Mean (SEM)	44.26 (33.113)	11.57 (32.916)
			95% CI	(-23.85, 112.37)	(-56.22, 79.35)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	8/13 (61.5)	18/26 (69.2)
			Mean (SD)	31.20 (74.373)	-33.13 (23.057)
			LS Mean (SEM)	9.53 (9.573)	-23.17 (8.883)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Male	Average of Month 3 through Month 6	95% CI	(-9.97, 29.04)	(-41.45, -4.89)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-32.70 (5.806)
			95% CI		(-44.71, -20.69)
		p-value		1.002E-05	
	Female	Baseline [1]	n/N (%)	5/13 (38.5)	8/26 (30.8)
			Mean (SD)	14.99 (7.890)	13.43 (5.662)
Month 3 [3]		n/N (%)	5/13 (38.5)	6/26 (23.1)	
		Mean (SD)	6.62 (16.679)	-29.96 (26.881)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Female	Month 3 [3]	LS Mean (SEM)	4.22 (9.130)	-29.35 (8.528)
			95% CI	(-16.08, 24.51)	(-48.04, -10.66)
		Month 4 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	6/26 (23.1)
			Mean (SD)	-14.82 (23.760)	-40.70 (16.939)
			LS Mean (SEM)	-12.12 (8.847)	-45.69 (7.999)
			95% CI	(-32.03, 7.79)	(-63.45, -27.92)
	Month 5 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	7/26 (26.9)	
		Mean (SD)	-4.69 (30.278)	-39.92 (22.815)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Female	Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	-5.79 (10.176)	-39.36 (9.121)
			95% CI	(-27.94, 16.35)	(-59.40, -19.31)
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	7/26 (26.9)
			Mean (SD)	13.20 (26.726)	-21.88 (51.737)
			LS Mean (SEM)	12.18 (14.457)	-21.38 (13.735)
			95% CI	(-19.24, 43.61)	(-51.71, 8.95)
Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	5/13 (38.5)	7/26 (26.9)		
	Mean (SD)	0.08 (17.044)	-35.59 (28.413)		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Female	Average of Month 3 through Month 6	LS Mean (SEM)	-0.38 (9.595)	-33.94 (8.698)
			95% CI	(-21.55, 20.80)	(-53.20, -14.69)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-33.57 (10.879)
			95% CI		(-58.47, -8.66)
			p-value		0.0142
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	9/13 (69.2)	21/26 (80.8)
			Mean (SD)	16.16 (7.347)	15.21 (8.439)
		Month 3 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	19/26 (73.1)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	White	Month 3 [3]	Mean (SD)	3.56 (15.943)	-30.82 (23.199)
			LS Mean (SEM)	-0.41 (5.714)	-29.70 (4.343)
			95% CI	(-12.05, 11.23)	(-38.56, -20.83)
		Month 4 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	19/26 (73.1)
			Mean (SD)	-16.70 (22.506)	-42.25 (14.491)
			LS Mean (SEM)	-14.64 (5.345)	-43.92 (3.840)
	Month 5 [3]	95% CI	(-25.60, -3.69)	(-51.79, -36.06)	
		Month 5 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	19/26 (73.1)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Race	White	Month 5 [3]	Mean (SD)	-5.04 (21.975)	-31.54 (29.219)	
			LS Mean (SEM)	-3.41 (6.390)	-32.70 (5.181)	
			95% CI	(-16.37, 9.54)	(-43.27, -22.13)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	20/26 (76.9)	
			Mean (SD)	12.62(22.635)	-19.88 (53.232)	
			LS Mean (SEM)	10.46 (9.200)	-18.82 (8.375)	
			95% CI	(-8.17, 29.09)	(-35.95, -1.69)	
			Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	9/13 (69.2)	20/26 (76.9)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	White	Average of Month 3 through Month 6	Mean (SD)	-1.39 (14.302)	-32.24 (26.186)
			LS Mean (SEM)	-2.00 (5.778)	-31.29 (4.399)
			95% CI	(-13.77, 9.76)	(-40.28, -22.29)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-29.28 (6.178)
			95% CI		(-42.01, -16.56)
			p-value		7.431E-05
	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
Mean (SD)			13.97 (8.199)	12.92 (1.499)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	Non-white	Month 3 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	5.51 (27.390)	-39.78 (20.154)
			LS Mean (SEM)	1.53 (8.799)	-36.60 (8.521)
			95% CI	(-18.76, 21.81)	(-56.53, -16.66)
		Month 4 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-16.40 (13.042)	-50.21 (12.310)
			LS Mean (SEM)	-14.00 (5.129)	-52.13 (4.637)
			95% CI	(-27.19, -0.82)	(-64.51, -39.75)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	Non-white	Month 5 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	36.09 (80.920)	-32.51 (36.233)
			LS Mean (SEM)	19.16 (20.363)	-18.97 (20.245)
			95% CI	(-28.04, 66.36)	(-66.08, 28.14)
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	237.29 (406.670)	-37.99 (21.875)
			LS Mean (SEM)	105.54 (93.834)	67.41 (93.808)
			95% CI	(-111.01, 322.09)	(-149.12, 283.94)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	Non-white	Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	65.62 (97.964)	-40.12 (12.598)
			LS Mean (SEM)	28.06 (24.613)	-10.07 (24.516)
			95% CI	(-29.69, 85.80)	(-67.76, 47.61)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-38.13 (6.575)
			95% CI		(-54.22, -22.04)
			p-value		0.0012
Baseline Vitamin B6 Yes use		Baseline [1]	n/N (%)	9/13 (69.2)	13/26 (50.0)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrmm\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 Yes use		Baseline [1]	Mean (SD)	11.98 (3.809)	16.76 (9.573)
		Month 3 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	0.29 (21.879)	-38.68 (22.208)
			LS Mean (SEM)	-12.34 (5.939)	-29.51 (5.586)
		Month 4 [3]	95% CI	(-24.61, -0.07)	(-41.09, -17.92)
			n/N (%)	9/13 (69.2)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	-27.13 (12.018)	-43.69 (15.423)
			LS Mean (SEM)	-27.08 (4.484)	-44.24 (4.016)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Baseline Vitamin B6 use		Month 4 [3]	95% CI	(-36.51, -17.64)	(-52.69, -35.78)	
			Month 5 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	12/26 (46.2)
				Mean (SD)	7.23 (58.711)	-33.58 (30.733)
		LS Mean (SEM)		-6.17 (9.876)	-23.33 (9.625)	
		Month 6 [3]	95% CI	(-26.56, 14.23)	(-43.29, -3.36)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	12/26 (46.2)
				Mean (SD)	109.23 (277.645)	-27.41 (61.687)
				LS Mean (SEM)	41.07 (41.392)	23.91 (41.333)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use		Month 6 [3]	95% CI	(-45.21, 127.35)	(-62.28, 110.10)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	9/13 (69.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	22.40 (72.720)	-37.04 (29.067)
			LS Mean (SEM)	-1.13 (11.818)	-18.29 (11.628)
			95% CI	(-25.61, 23.36)	(-42.46, 5.88)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-17.16 (5.960)
			95% CI		(-29.73, -4.59)
	p-value		0.0104		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 No use		Baseline [1]	n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	23.38 (7.551)	12.78 (4.578)
		Month 3 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	12.88 (2.929)	-27.62 (22.304)
			LS Mean (SEM)	29.31 (8.084)	-32.67 (5.141)
			95% CI	(12.47, 46.14)	(-43.46, -21.87)
		Month 4 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	7.06 (7.548)	-44.09 (13.714)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 No use	Month 4 [3]		LS Mean (SEM)	15.34 (7.127)	-46.64 (3.447)
			95% CI	(0.09, 30.58)	(-54.00, -39.27)
		Month 5 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	8.49 (14.277)	-29.91 (30.379)
			LS Mean (SEM)	25.49 (9.147)	-36.49 (6.884)
			95% CI	(6.57, 44.40)	(-50.96, -22.03)
	Month 6 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)	
		Mean (SD)	19.92 (20.345)	-19.90 (35.183)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 No use		Month 6 [3]	LS Mean (SEM)	36.87 (9.781)	-25.11 (7.534)
			95% CI	(16.74, 56.99)	(-41.01, -9.21)
	Average of Month 3 through Month 6		n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	12.09 (9.341)	-30.84 (19.101)
			LS Mean (SEM)	26.75 (7.538)	-35.23 (4.309)
			95% CI	(10.85, 42.64)	(-44.32, -26.13)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-61.98 (8.574)
			95% CI		(-80.34, -43.61)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 No use		Average of Month 3 through Month 6	p-value		4.027E-06
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	10.89 (3.266)	12.98 (4.989)
		Month 3 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-0.87 (24.623)	-22.86 (21.363)
		Month 4 [3]	LS Mean (SEM)	-9.73 (6.418)	-18.84 (5.576)
			95% CI	(-22.96, 3.50)	(-30.46, -7.22)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Month 4 [3]	Mean (SD)	-29.94 (11.360)	-37.26 (12.453)	
			LS Mean (SEM)	-29.15 (4.790)	-38.26 (3.588)	
			95% CI	(-39.30, -19.00)	(-45.87, -30.65)	
			Month 5 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)
				Mean (SD)	11.93 (66.919)	-27.65 (28.640)
				LS Mean (SEM)	-7.88 (10.927)	-16.99 (10.441)
		95% CI	(-30.54, 14.79)	(-38.86, 4.89)		
		Month 6 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Month 6 [3]	Mean (SD)	133.72 (315.523)	-7.95 (62.229)
			LS Mean (SEM)	47.55 (43.638)	38.45 (43.519)
			95% CI	(-43.72, 138.82)	(-52.64, 129.53)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	28.71 (82.604)	-25.46 (27.487)
			LS Mean (SEM)	0.20 (12.726)	-8.91 (12.317)
			95% CI	(-26.27, 26.66)	(-34.72, 16.90)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-9.11 (5.880)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Average of Month 3 through Month 6	95% CI		(-21.58, 3.36)
			p-value		0.1410
	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	6/13 (46.2)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	20.85 (7.241)	16.57 (9.451)
		Month 3 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	10.03 (7.390)	-42.51 (19.758)
		LS Mean (SEM)	13.07 (5.410)	-43.62 (4.208)	
		95% CI	(1.79, 24.35)	(-52.43, -34.81)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Month 4 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-1.05 (14.785)	-50.55 (13.042)
			LS Mean (SEM)	4.01 (5.003)	-52.68 (3.669)
			95% CI	(-6.54, 14.57)	(-60.45, -44.91)
		Month 5 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	2.58 (14.426)	-36.58 (32.100)
			LS Mean (SEM)	13.99 (7.259)	-42.70 (6.420)
			95% CI	(-1.03, 29.00)	(-56.15, -29.26)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Month 6 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	21.12 (18.623)	-40.36 (19.170)
			LS Mean (SEM)	18.20 (5.421)	-38.49 (4.221)
			95% CI	(6.87, 29.53)	(-47.40, -29.58)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	6/13 (46.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	8.17 (10.568)	-42.86 (16.394)
			LS Mean (SEM)	12.32 (4.891)	-44.37 (3.518)
			95% CI	(1.96, 22.68)	(-51.82, -36.93)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Average of Month 3 through Month 6	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-56.69 (5.825)
			95% CI		(-69.11, -44.28)
			p-value		7.122E-08
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)
			Mean (SD)	21.72 (8.309)	27.21 (11.215)
			Month 3 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)
		Mean (SD)	11.48 (0.987)	-47.07 (14.008)	
		LS Mean (SEM)	13.36 (6.677)	-50.52 (6.403)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Month 3 [3]	95% CI	(-3.31, 30.04)	(-65.69, -35.34)
			n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
		Month 4 [3]	Mean (SD)	8.77 (8.245)	-48.12 (21.201)
			LS Mean (SEM)	10.97 (6.696)	-52.91 (6.248)
			95% CI	(-5.70, 27.65)	(-67.70, -38.12)
			n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)
		Month 5 [3]	Mean (SD)	8.91 (17.456)	-56.03 (13.962)
			LS Mean (SEM)	8.31 (6.668)	-55.57 (5.931)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Month 5 [3]	95% CI	(-8.44, 25.06)	(-70.07, -41.08)
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)
			Mean (SD)	26.03 (19.921)	-56.54 (15.749)
			LS Mean (SEM)	15.35 (6.668)	-48.53 (5.931)
			95% CI	(-1.40, 32.10)	(-63.02, -34.03)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)
			Mean (SD)	13.80 (10.649)	-54.73 (16.045)
			LS Mean (SEM)	12.00 (5.905)	-51.88 (5.280)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Average of Month 3 through Month 6	95% CI	(-5.20, 29.20)	(-66.68, -37.08)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-63.88 (8.061)
			95% CI		(-86.90, -40.86)
			p-value		0.0018
	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	10/13 (76.9)	22/26 (84.6)
			Mean (SD)	13.62 (6.301)	12.51 (4.057)
Month 3 [3]		n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)	
		Mean (SD)	1.97 (21.302)	-30.63 (22.944)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Month 3 [3]	LS Mean (SEM)	17.24 (17.747)	-37.74 (15.172)
			95% CI	(-18.06, 52.55)	(-67.80, -7.68)
			n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)
			Mean (SD)	-24.22 (14.590)	-43.31 (13.558)
		Month 4 [3]	LS Mean (SEM)	0.21 (17.747)	-54.78 (15.172)
			95% CI	(-35.10, 35.51)	(-84.84, -24.71)
			n/N (%)	10/13 (76.9)	20/26 (76.9)
			Mean (SD)	7.23 (55.353)	-26.89 (30.094)
		Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	0.21 (17.747)	-54.78 (15.172)
			95% CI	(-35.10, 35.51)	(-84.84, -24.71)
			n/N (%)	10/13 (76.9)	20/26 (76.9)
			Mean (SD)	7.23 (55.353)	-26.89 (30.094)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	19.83 (17.809)	-35.15 (15.484)
			95% CI	(-15.60, 55.26)	(-65.83, -4.47)
		Month 6 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)
			Mean (SD)	98.46 (263.970)	-17.21 (50.559)
			LS Mean (SEM)	57.46 (17.747)	2.48 (15.172)
		95% CI	(22.15, 92.76)	(-27.59, 32.54)	
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)
			Mean (SD)	20.86 (68.735)	-29.83 (23.513)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Average of Month 3 through Month 6	LS Mean (SEM)	23.69 (12.642)	-31.30 (8.769)
			95% CI	(-2.30, 49.67)	(-49.29, -13.30)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-54.98 (15.441)
			95% CI		(-86.69, -23.28)
			p-value		0.0014
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	13.15 (2.899)	16.85 (5.702)
		Month 3 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	10/26 (38.5)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	North America	Month 3 [3]	Mean (SD)	-3.71 (25.714)	-26.73 (18.623)
			LS Mean (SEM)	-15.56 (9.303)	-26.22 (5.259)
			95% CI	(-35.85, 4.73)	(-37.79, -14.65)
		Month 4 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	10/26 (38.5)
			Mean (SD)	-36.11 (18.500)	-39.14 (14.111)
			LS Mean (SEM)	-31.11 (9.177)	-41.76 (5.032)
	Month 5 [3]	95% CI	(-51.35, -10.86)	(-53.35, -30.18)	
		n/N (%)	2/13 (15.4)	10/26 (38.5)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Region 1	North America	Month 5 [3]	Mean (SD)	-17.87 (34.186)	-43.98 (15.154)	
			LS Mean (SEM)	-32.11 (9.196)	-42.76 (5.064)	
			95% CI	(-52.23, -11.98)	(-53.99, -31.53)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)	
			Mean (SD)	-15.00 (6.694)	-23.84 (41.710)	
			LS Mean (SEM)	-13.46 (11.593)	-24.12 (8.678)	
			95% CI	(-37.95, 11.03)	(-43.64, -4.59)	
			Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	North America	Average of Month 3 through Month 6	Mean (SD)	-18.17 (0.834)	-35.33 (20.117)
			LS Mean (SEM)	-23.06 (8.562)	-33.71 (3.789)
			95% CI	(-42.28, -3.84)	(-42.21, -25.22)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-10.66 (9.239)
			95% CI		(-31.56, 10.25)
			p-value		0.2785
			Other	Baseline [1]	n/N (%)
		Mean (SD)	15.91 (7.908)	13.25 (8.649)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	Other	Month 3 [3]	n/N (%)	11/13 (84.6)	14/26 (53.8)
			Mean (SD)	5.59 (18.673)	-36.94 (24.652)
			LS Mean (SEM)	3.01 (5.567)	-34.84 (5.126)
			95% CI	(-8.37, 14.39)	(-45.33, -24.34)
		Month 4 [3]	n/N (%)	11/13 (84.6)	14/26 (53.8)
			Mean (SD)	-13.06 (18.226)	-47.32 (13.740)
			LS Mean (SEM)	-11.01 (4.775)	-48.85 (4.254)
			95% CI	(-20.88, -1.13)	(-57.65, -40.06)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	Other	Month 5 [3]	n/N (%)	11/13 (84.6)	14/26 (53.8)
			Mean (SD)	12.25 (50.486)	-23.00 (35.071)
			LS Mean (SEM)	13.74 (8.850)	-24.10 (8.579)
			95% CI	(-4.33, 31.82)	(-41.69, -6.52)
		Month 6 [3]	n/N (%)	11/13 (84.6)	14/26 (53.8)
			Mean (SD)	99.34 (248.566)	-23.24 (55.237)
			LS Mean (SEM)	51.93 (34.203)	14.08 (34.135)
			95% CI	(-18.60, 122.46)	(-56.33, 84.50)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	Other	Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	11/13 (84.6)	14/26 (53.8)
			Mean (SD)	26.03 (62.893)	-32.63 (27.484)
			LS Mean (SEM)	14.42 (9.763)	-23.43 (9.518)
			95% CI	(-5.56, 34.40)	(-42.98, -3.88)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-37.85 (6.218)
			95% CI		(-50.74, -24.95)
			p-value		3.976E-06
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	8/13 (61.5)	10/26 (38.5)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Region 2	Europe	Baseline [1]	Mean (SD)	16.35 (6.993)	10.77 (2.104)	
			Month 3 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	9/26 (34.6)
				Mean (SD)	3.08 (21.551)	-35.00 (24.587)
				LS Mean (SEM)	-1.92 (7.275)	-30.55 (6.945)
			95% CI	(-17.10, 13.26)	(-45.07, -16.04)	
		Month 4 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	9/26 (34.6)	
			Mean (SD)	-11.41 (19.403)	-42.79 (11.965)	
			LS Mean (SEM)	-12.86 (6.006)	-41.49 (5.601)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Europe	Month 4 [3]	95% CI	(-25.66, -0.06)	(-53.44, -29.54)
			n/N (%)	8/13 (61.5)	9/26 (34.6)
			Mean (SD)	0.53 (17.134)	-5.65 (31.140)
			LS Mean (SEM)	12.42 (8.081)	-16.21 (7.786)
		Month 5 [3]	95% CI	(-4.44, 29.29)	(-32.51, 0.08)
			n/N (%)	8/13 (61.5)	9/26 (34.6)
		Month 6 [3]	Mean (SD)	124.64 (291.330)	-8.60 (64.274)
			LS Mean (SEM)	69.27 (49.947)	40.63 (49.900)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Europe	Month 6 [3]	95% CI	(-36.53, 175.06)	(-65.09, 146.36)
			Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	8/13 (61.5)
			Mean (SD)	29.21 (72.435)	-23.01 (28.004)
			LS Mean (SEM)	16.73 (13.701)	-11.91 (13.529)
			95% CI	(-12.06, 45.52)	(-40.41, 16.60)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-28.63 (8.436)
			95% CI		(-46.73, -10.54)
			p-value		0.0044

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	5/13 (38.5)	16/26 (61.5)
			Mean (SD)	14.11 (8.501)	17.27 (8.772)
	Month 3 [3]		n/N (%)	5/13 (38.5)	15/26 (57.7)
			Mean (SD)	5.90 (15.960)	-31.29 (21.904)
			LS Mean (SEM)	-2.06 (7.676)	-29.57 (4.872)
			95% CI	(-18.07, 13.94)	(-39.78, -19.35)
	Month 4 [3]		n/N (%)	5/13 (38.5)	15/26 (57.7)
			Mean (SD)	-24.92 (18.479)	-44.58 (15.751)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Other	Month 4 [3]	LS Mean (SEM)	-19.49 (7.339)	-46.99 (4.338)
			95% CI	(-34.94, -4.04)	(-56.19, -37.80)
		Month 5 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	15/26 (57.7)
			Mean (SD)	18.95 (79.204)	-47.40 (14.786)
			LS Mean (SEM)	-10.48 (11.030)	-37.99 (9.277)
			95% CI	(-33.06, 12.09)	(-57.36, -18.63)
	Month 6 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	16/26 (61.5)	
		Mean (SD)	13.11 (43.692)	-31.89 (37.321)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Other	Month 6 [3]	LS Mean (SEM)	-0.21 (10.174)	-27.72 (8.206)
			95% CI	(-21.03, 20.60)	(-44.88, -10.57)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	5/13 (38.5)	16/26 (61.5)
			Mean (SD)	3.26 (31.869)	-39.89 (19.994)
			LS Mean (SEM)	-8.06 (7.869)	-35.57 (5.140)
			95% CI	(-24.41, 8.29)	(-46.36, -24.78)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-27.51 (8.309)
95% CI		(-45.04, -9.98)			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Other	Average of Month 3 through Month 6	p-value		0.0041
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	10/13 (76.9)	23/26 (88.5)
			Mean (SD)	13.93 (7.054)	14.70 (7.803)
		Month 3 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)
			Mean (SD)	2.69 (20.888)	-31.31 (23.189)
		Month 4 [3]	LS Mean (SEM)	18.32 (17.375)	-39.57 (14.951)
			95% CI	(-16.28, 52.92)	(-69.19, -9.95)
		n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
History of renal stones	Yes	Month 4 [3]	Mean (SD)	-16.94 (21.341)	-43.83 (14.455)	
			LS Mean (SEM)	3.64 (17.372)	-54.25 (14.954)	
			95% CI	(-30.96, 38.24)	(-83.88, -24.63)	
			Month 5 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)
				Mean (SD)	14.08 (52.803)	-33.44 (25.769)
				LS Mean (SEM)	20.60 (17.371)	-37.29 (14.954)
		Month 6 [3]	95% CI	(-14.00, 55.21)	(-66.91, -7.66)	
			n/N (%)	10/13 (76.9)	22/26 (84.6)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	Yes	Month 6 [3]	Mean (SD)	107.28 (260.631)	-21.73 (51.304)
			LS Mean (SEM)	58.56 (17.276)	0.66 (14.694)
			95% CI	(24.14, 92.97)	(-28.45, 29.78)
		Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	10/13 (76.9)	22/26 (84.6)
			Mean (SD)	26.78 (66.742)	-33.55 (24.351)
			LS Mean (SEM)	25.28 (12.240)	-32.61 (8.397)
			95% CI	(-0.23, 50.78)	(-50.06, -15.17)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-57.89 (14.843)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_gpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	Yes	Average of Month 3 through Month 6	95% CI		(-88.81, -26.98)
			p-value		0.0009
	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
			Mean (SD)	20.68 (6.841)	15.35 (7.543)
		Month 3 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
			Mean (SD)	9.09 (11.688)	-42.29 (16.721)
		LS Mean (SEM)	-1.97 (17.085)	-31.23 (17.085)	
		95% CI	(-47.51, 43.56)	(-76.77, 14.30)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	No	Month 4 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
			Mean (SD)	-15.50 (15.148)	-44.44 (15.112)
			LS Mean (SEM)	-15.34 (17.085)	-44.59 (17.085)
			95% CI	(-60.87, 30.20)	(-90.13, 0.94)
		Month 5 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
			Mean (SD)	-13.95 (25.353)	-19.86 (58.555)
			LS Mean (SEM)	-2.27 (17.085)	-31.53 (17.085)
			95% CI	(-47.81, 43.26)	(-77.07, 14.01)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	No	Month 6 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
			Mean (SD)	-3.35 (14.564)	-36.53 (24.624)
			LS Mean (SEM)	-5.31 (17.085)	-34.57 (17.085)
			95% CI	(-50.85, 40.22)	(-80.10, 10.97)
			Average of Month 3 through Month 6	n/N (%)	3/13 (23.1)
		Mean (SD)	-5.93 (12.321)	-35.78 (26.888)	
		LS Mean (SEM)	-6.22 (15.412)	-35.48 (15.412)	
		95% CI	(-55.17, 42.72)	(-84.43, 13.47)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_qpox\_pchg\_fas\_ammog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.48.1  
Percent Change from Baseline in Plasma Oxalate (umol/L) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	No	Average of Month 3 through Month 6	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-29.26 (22.753)
			95% CI		(-101.77, 43.26)
			p-value		0.2890

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patient in analysis; N=Number of patients in randomized treatment group who met the plasma oxalate analysis set definition; SEM=Standard error of mean.

History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Baseline is the mean of all measurements prior to the first dose date/time of study drug in the study (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variable-covariance matrix is autoregressive (1). For the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference <0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_qpox\_pchg\_fas\_amnog\_sub.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 15:49 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	6 to <12 years	Baseline [1]	n/N (%)	7/13 (53.8)	9/26 (34.6)
			Mean (SD)	92.388 (19.0144)	93.164 (31.6765)
		Month 1 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	8/26 (30.8)
			Mean (SD)	-11.409 (4.5467)	-0.821 (12.0090)
			LS Mean (SEM)	-8.686 (3.6572)	-2.149 (3.4951)
			95% CI	(-16.079, -1.293)	(-9.206, 4.907)
	Month 2 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	8/26 (30.8)	
		Mean (SD)	-10.397 (9.7856)	5.456 (19.3783)	
		LS Mean (SEM)	-5.469 (3.5490)	1.068 (3.4424)	
		95% CI	(-12.662, 1.723)	(-5.890, 8.026)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients ≥18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_amnog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	6 to <12 years	Month 3 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	8/26 (30.8)
			Mean (SD)	-6.644 (7.5050)	2.677 (9.9283)
			LS Mean (SEM)	-5.200 (3.5490)	1.337 (3.4424)
			95% CI	(-12.392, 1.993)	(-5.620, 8.295)
		Month 4 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	8/26 (30.8)
			Mean (SD)	-8.149 (6.4240)	-3.437 (11.2449)
			LS Mean (SEM)	-9.134 (3.6572)	-2.597 (3.4957)
			95% CI	(-16.527, -1.741)	(-9.654, 4.461)
		Month 5 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	8/26 (30.8)
			Mean (SD)	-7.651 (6.3859)	-9.063 (14.5926)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	6 to <12 years	Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	-11.932 (3.5490)	-5.395 (3.4424)
			95% CI	(-19.124, -4.739)	(-12.352, 1.563)
		Month 6 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	8/26 (30.8)
			Mean (SD)	-1.300 (9.7179)	0.594 (12.1516)
			LS Mean (SEM)	-3.817 (3.5490)	2.720 (3.4424)
	12 to <18 years	Baseline [1]	95% CI	(-11.010, 3.376)	(-4.238, 9.678)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		6.537 (3.5697)
			95% CI		(-1.246, 14.320)
			p-value		0.0921
			n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	12 to <18 years	Baseline [1]	Mean (SD)	75.649 (-)	72.058 (13.1209)
		Month 1 [3]	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-4.878 (-)	0.106 (12.5816)
			LS Mean (SEM)	-7.245 (8.4940)	0.579 (4.4456)
			95% CI	(-31.730, 17.239)	(-10.001, 11.160)
		Month 2 [3]	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-14.286 (-)	-7.891 (6.8209)
			LS Mean (SEM)	-15.477 (8.4940)	-7.652 (4.4456)
			95% CI	(-39.962, 9.007)	(-18.233, 2.928)
		Month 3 [3]	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients ≥18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	12 to <18 years	Month 3 [3]	Mean (SD)	-6.024 (-)	-2.052 (8.6043)
			LS Mean (SEM)	-9.235 (8.4940)	-1.410 (4.4456)
			95% CI	(-33.719, 15.250)	(-11.991, 9.171)
		Month 4 [3]	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-13.333 (-)	-7.620 (5.8146)
			LS Mean (SEM)	-15.093 (8.4940)	-7.268 (4.4456)
	Month 5 [3]	Month 5 [3]	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-25.000 (-)	-0.888 (12.1065)
			LS Mean (SEM)	-11.427 (8.4940)	-3.602 (4.4456)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients ≥18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	12 to <18 years	Month 5 [3]	95% CI	(-35.911, 13.058)	(-14.183, 6.979)
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-8.078 (-)	-6.700 (8.2928)
			LS Mean (SEM)	-13.451 (8.4940)	-5.626 (4.4456)
			95% CI	(-37.935, 11.034)	(-16.207, 4.955)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		7.825 (8.8643)
			95% CI		(-20.386, 36.035)
			p-value		0.4424
>=18 years	Baseline [1]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)	
		Mean (SD)	60.789 (29.7715)	79.865 (23.2727)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	>=18 years	Month 1 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	2.587 (10.1812)	-3.651 (13.5613)
			LS Mean (SEM) 95% CI	-1.687 (5.8459) (-14.047, 10.673)	-1.870 (3.8959) (-9.979, 6.239)
		Month 2 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	3.963 (7.3306)	-4.237 (17.6786)
			LS Mean (SEM) 95% CI	-1.696 (5.8459) (-14.056, 10.664)	-1.879 (3.8959) (-9.988, 6.230)
		Month 3 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	4.517 (5.8528)	-0.590 (17.7467)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	>=18 years	Month 3 [3]	LS Mean (SEM)	1.041 (5.8459)	0.858 (3.8959)
			95% CI	(-11.319, 13.402)	(-7.251, 8.967)
		Month 4 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	5.028 (8.8114)	-0.520 (17.1691)
		Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	1.241 (5.8459)	1.058 (3.8959)
			95% CI	(-11.119, 13.601)	(-7.051, 9.167)
	<18 years	Month 3 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	4.252 (5.3987)	-3.246 (19.8509)
		Month 4 [3]	LS Mean (SEM)	-0.911 (5.8459)	-1.094 (3.8959)
			95% CI	(-13.272, 11.449)	(-9.204, 7.015)
		Month 5 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	4.252 (5.3987)	-3.246 (19.8509)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	>=18 years	Month 6 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	1.529 (6.8413)	-1.008 (18.1480)
			LS Mean (SEM)	-0.132 (5.8459)	-0.315 (3.8959)
			95% CI	(-12.493, 12.228)	(-8.424, 7.794)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-0.183 (6.7922)
			95% CI		(-14.751, 14.385)
			p-value		0.9789

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	8/13 (61.5)	18/26 (69.2)
			Mean (SD)	78.252 (28.7255)	81.791 (25.3479)
		Month 1 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	18/26 (69.2)
			Mean (SD)	-2.601 (10.7374)	-0.683 (12.8584)
			LS Mean (SEM)	-2.047 (3.4049)	-0.768 (2.4545)
			95% CI	(-9.001, 4.907)	(-5.815, 4.279)
	Month 2 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	18/26 (69.2)	
		Mean (SD)	-4.216 (10.8672)	1.159 (18.3659)	
		LS Mean (SEM)	-1.380 (4.2497)	-0.101 (3.5754)	
		95% CI	(-10.007, 7.247)	(-7.446, 7.243)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_amnog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Male	Month 3 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	18/26 (69.2)
			Mean (SD)	-0.439 (7.4672)	1.246 (14.7557)
			LS Mean (SEM)	-0.158 (3.6122)	1.121 (2.7877)
			95% CI	(-7.520, 7.204)	(-4.607, 6.849)
		Month 4 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	18/26 (69.2)
			Mean (SD)	-1.501 (10.1096)	-0.921 (15.1372)
			LS Mean (SEM)	-2.121 (3.4027)	-0.842 (2.5072)
			95% CI	(-9.070, 4.828)	(-5.982, 4.298)
		Month 5 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	18/26 (69.2)
			Mean (SD)	-0.853 (6.9350)	-1.923 (18.0565)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Male	Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	-2.479 (3.4985)	-1.201 (2.6387)
			95% CI	(-9.618, 4.659)	(-6.615, 4.214)
		Month 6 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	18/26 (69.2)
			Mean (SD)	-0.709 (7.8608)	1.303 (15.0207)
			LS Mean (SEM)	-0.202 (3.6255)	1.077 (2.8049)
	Female	Baseline [1]	95% CI	(-7.588, 7.185)	(-4.682, 6.836)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.279 (3.7040)
			95% CI		(-6.373, 8.930)
			p-value		0.7330
			n/N (%)	5/13 (38.5)	8/26 (30.8)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_amnog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Female	Baseline [1]	Mean (SD)	80.057 (26.7049)	85.613 (27.5584)
		Month 1 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	7/26 (26.9)
			Mean (SD)	-8.438 (8.0800)	-5.364 (11.6228)
			LS Mean (SEM)	-4.681 (3.6734)	-8.675 (3.4205)
			95% CI	(-12.584, 3.221)	(-16.113, -1.237)
		Month 2 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	7/26 (26.9)
			Mean (SD)	-6.705 (12.6017)	-9.644 (10.0664)
			LS Mean (SEM)	-6.456 (3.6270)	-10.449 (3.3706)
			95% CI	(-14.213, 1.301)	(-17.719, -3.180)
		Month 3 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	7/26 (26.9)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Female	Month 3 [3]	Mean (SD)	-5.286 (9.8829)	-2.621 (11.2225)
			LS Mean (SEM)	-1.767 (3.8303)	-5.761 (3.5884)
			95% CI	(-10.014, 6.480)	(-13.578, 2.056)
		Month 4 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	7/26 (26.9)
			Mean (SD)	-5.317 (10.5975)	-7.894 (7.1206)
			LS Mean (SEM)	-4.856 (3.1236)	-8.850 (2.8218)
	Month 5 [3]	Month 5 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	7/26 (26.9)
			Mean (SD)	-10.095 (12.5935)	-11.610 (10.3777)
			LS Mean (SEM)	-9.015 (3.7541)	-13.009 (3.5070)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Female	Month 5 [3]	95% CI	(-17.046, -0.984)	(-20.581, -5.436)
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	7/26 (26.9)
			Mean (SD)	-0.771 (10.0383)	-9.185 (10.9121)
			LS Mean (SEM)	-3.715 (3.7059)	-7.709 (3.4553)
			95% CI	(-11.678, 4.248)	(-15.213, -0.205)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-3.994 (3.3093)
			95% CI		(-11.480, 3.492)
p-value		0.2583			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	9/13 (69.2)	21/26 (80.8)
			Mean (SD)	73.878 (24.2760)	79.968 (24.8621)
		Month 1 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	20/26 (76.9)
			Mean (SD)	-4.503 (11.0207)	-1.344 (11.4430)
			LS Mean (SEM)	-5.354 (3.5770)	-1.584 (2.5707)
			95% CI	(-12.624, 1.915)	(-6.762, 3.594)
	Month 2 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	20/26 (76.9)	
		Mean (SD)	-6.794 (12.2706)	-3.631 (13.9908)	
		LS Mean (SEM)	-7.642 (3.5770)	-3.872 (2.5707)	
		95% CI	(-14.911, -0.373)	(-9.050, 1.306)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_amnog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	White	Month 3 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	20/26 (76.9)
			Mean (SD)	-3.300 (8.7500)	-0.763 (14.2636)
			LS Mean (SEM)	-4.580 (3.5770)	-0.810 (2.5707)
			95% CI	(-11.849, 2.689)	(-5.988, 4.368)
		Month 4 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	20/26 (76.9)
			Mean (SD)	-4.155 (11.0900)	-1.049 (14.3354)
			LS Mean (SEM)	-5.054 (3.5879)	-1.284 (2.5812)
			95% CI	(-12.342, 2.234)	(-6.481, 3.913)
		Month 5 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	20/26 (76.9)
			Mean (SD)	-6.630 (11.1826)	-2.063 (16.7115)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	White	Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	-6.510 (3.5770)	-2.740 (2.5707)
			95% CI	(-13.779, 0.759)	(-7.918, 2.438)
		Month 6 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	20/26 (76.9)
			Mean (SD)	-2.894 (8.8961)	-1.118 (15.8293)
			LS Mean (SEM)	-4.699 (3.5770)	-0.929 (2.5707)
			95% CI	(-11.968, 2.570)	(-6.107, 4.249)
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			3.770 (4.0097)	
	95% CI			(-4.473, 12.014)	
	p-value			0.3557	
		Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	4/13 (30.8)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.



Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	Non-white	Baseline [1]	Mean (SD)	90.350 (32.5209)	95.562 (27.2734)
		Month 1 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-6.626 (5.9360)	-4.593 (17.3318)
			LS Mean (SEM)	-3.201 (5.4430)	-6.542 (5.0766)
			95% CI	(-14.681, 8.279)	(-17.169, 4.085)
		Month 2 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-1.527 (8.1563)	5.193 (26.9256)
			LS Mean (SEM)	4.062 (5.3365)	0.721 (5.0288)
			95% CI	(-7.246, 15.371)	(-9.832, 11.274)
		Month 3 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	Non-white	Month 3 [3]	Mean (SD)	-0.061 (8.4006)	3.867 (12.0537)
			LS Mean (SEM)	3.977 (5.3365)	0.636 (5.0288)
			95% CI	(-7.331, 15.286)	(-9.917, 11.189)
		Month 4 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	-0.962 (8.5009)	-10.174 (7.1924)
			LS Mean (SEM)	-4.223 (5.3365)	-7.564 (5.0288)
	Month 5 [3]	95% CI	(-15.531, 7.085)	(-18.117, 2.989)	
		n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)	
		Mean (SD)	0.594 (5.4453)	-14.929 (13.1661)	
			LS Mean (SEM)	-6.174 (5.3365)	-9.515 (5.0288)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	Non-white	Month 5 [3]	95% CI	(-17.482, 5.135)	(-20.068, 1.038)
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)
			Mean (SD)	4.129 (4.6879)	-3.696 (8.9021)
			LS Mean (SEM)	1.638 (5.3365)	-1.703 (5.0288)
			95% CI	(-9.670, 12.946)	(-12.256, 8.850)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-3.341 (5.3580)
			95% CI		(-16.481, 9.799)
	p-value		0.5561		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	9/13 (69.2)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	92.321 (19.0396)	72.933 (27.6448)
		Month 1 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-7.821 (4.2221)	-4.548 (11.9706)
			LS Mean (SEM)	-3.349 (2.7643)	-8.365 (2.4376)
			95% CI	(-9.121, 2.422)	(-13.470, -3.261)
	Month 2 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	12/26 (46.2)	
		Mean (SD)	-7.967 (8.7091)	-1.327 (14.9470)	
		LS Mean (SEM)	-1.857 (3.4163)	-6.873 (3.2075)	
		95% CI	(-8.878, 5.163)	(-13.479, -0.268)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Month 3 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-4.269 (5.3360)	-0.948 (15.7866)
			LS Mean (SEM)	-0.056 (3.2443)	-5.072 (3.0237)
			95% CI	(-6.730, 6.618)	(-11.300, 1.156)
		Month 4 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-6.936 (7.2337)	-2.081 (16.2903)
			LS Mean (SEM)	-1.802 (3.4030)	-6.818 (3.1900)
			95% CI	(-8.788, 5.183)	(-13.383, -0.254)
		Month 5 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-7.260 (8.7410)	-0.752 (17.9859)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	-1.226 (3.6140)	-6.242 (3.4174)
			95% CI	(-8.646, 6.194)	(-13.277, 0.794)
		Month 6 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-0.599 (8.1345)	0.887 (16.3417)
			LS Mean (SEM)	2.566 (3.6936)	-2.450 (3.5014)
	No	Baseline [1]	95% CI	(-5.018, 10.150)	(-9.661, 4.761)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-5.016 (3.8432)
			95% CI		(-13.081, 3.049)
			p-value		0.2080
			n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	Mean (SD)	48.854 (12.9959)	93.001 (19.4326)
		Month 1 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	0.542 (15.7157)	0.364 (12.9258)
			LS Mean (SEM)	-6.091 (5.7623)	2.405 (3.4933)
			95% CI	(-18.124, 5.941)	(-4.926, 9.736)
		Month 2 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	1.113 (14.6728)	-2.364 (19.2921)
			LS Mean (SEM)	-8.043 (6.8847)	0.453 (5.1380)
			95% CI	(-22.230, 6.145)	(-10.427, 11.334)
		Month 3 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Baseline Vitamin B6 use	No	Month 3 [3]	Mean (SD)	2.120 (13.0693)	1.189 (12.1194)	
			LS Mean (SEM)	-5.089 (5.9719)	3.407 (3.8293)	
			95% CI	(-17.529, 7.351)	(-4.753, 11.567)	
		Month 4 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)	
			Mean (SD)	4.600 (11.3105)	-3.605 (11.2212)	
			LS Mean (SEM)	-8.172 (5.3423)	0.325 (2.7459)	
			95% CI	(-19.501, 3.158)	(-5.458, 6.107)	
			Month 5 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)
				Mean (SD)	2.011 (11.3223)	-8.221 (15.1526)
		LS Mean (SEM)		-12.311 (5.7726)	-3.814 (3.5103)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.



Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use	No	Month 5 [3]	95% CI	(-24.356, -0.265)	(-11.159, 3.530)
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	-1.036 (10.0952)	-3.961 (12.9746)
			LS Mean (SEM)	-9.770 (5.5726)	-1.274 (3.1706)
			95% CI	(-21.475, 1.935)	(-7.926, 5.379)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		8.496 (6.2982)
95% CI		(-5.012, 22.004)			
p-value		0.1988			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_amnog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	95.348 (20.6398)	83.665 (21.8508)
		Month 1 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	-7.475 (4.8957)	-7.662 (9.4919)
			LS Mean (SEM)	-7.174 (2.2771)	-7.710 (1.7550)
			95% CI	(-11.873, -2.476)	(-11.369, -4.051)
		Month 2 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	-5.851 (6.9543)	-6.551 (9.0745)
			LS Mean (SEM)	-5.958 (2.6104)	-6.494 (2.2504)
			95% CI	(-11.343, -0.573)	(-11.199, -1.788)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Month 3 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	-3.781 (5.6258)	-5.164 (10.4151)
			LS Mean (SEM)	-4.332 (2.7519)	-4.868 (2.4131)
			95% CI	(-10.006, 1.342)	(-9.913, 0.178)
		Month 4 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	-6.206 (7.4880)	-6.505 (10.5441)
			LS Mean (SEM)	-6.052 (2.6775)	-6.588 (2.3278)
			95% CI	(-11.551, -0.553)	(-11.421, -1.754)
		Month 5 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	-7.464 (9.3469)	-9.154 (12.5778)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	-8.214 (3.0713)	-8.750 (2.7718)
			95% CI	(-14.524, -1.905)	(-14.513, -2.987)
		Month 6 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	1.982 (7.1600)	-3.751 (15.6189)
			LS Mean (SEM)	-1.396 (3.5256)	-1.932 (3.2680)
			95% CI	(-8.659, 5.867)	(-8.743, 4.879)
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)				-0.536 (2.4153)
	95% CI				(-5.627, 4.556)
	p-value				0.8271
	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	6/13 (46.2)	13/26 (50.0)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	Mean (SD)	59.811 (20.0128)	82.269 (29.6897)
		Month 1 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-2.592 (13.1216)	4.147 (12.7221)
			LS Mean (SEM)	-5.841 (4.1126)	4.331 (3.4151)
			95% CI	(-14.363, 2.682)	(-2.884, 11.545)
		Month 2 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-4.382 (15.3870)	3.209 (22.0491)
			LS Mean (SEM)	-7.062 (5.3062)	3.109 (4.7860)
			95% CI	(-18.017, 3.892)	(-6.930, 13.148)
		Month 3 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	12/26 (46.2)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Month 3 [3]	Mean (SD)	-0.580 (11.2274)	5.935 (14.9607)	
			LS Mean (SEM)	-3.978 (4.0408)	6.193 (3.3284)	
			95% CI	(-12.326, 4.370)	(-0.784, 13.170)	
		Month 4 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)	
			Mean (SD)	1.270 (12.3035)	1.060 (15.8208)	
			LS Mean (SEM)	-6.869 (3.6941)	3.303 (2.9295)	
			95% CI	(-14.530, 0.792)	(-2.847, 9.452)	
			Month 5 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	12/26 (46.2)
				Mean (SD)	-0.842 (10.6583)	0.259 (19.5644)
		LS Mean (SEM)		-7.849 (3.8673)	2.322 (3.1155)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Month 5 [3]	95% CI	(-15.899, 0.201)	(-4.296, 8.940)
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-3.901 (9.1236)	0.660 (13.6698)
			LS Mean (SEM)	-8.602 (3.4225)	1.570 (2.5423)
			95% CI	(-15.747, -1.456)	(-3.753, 6.893)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		10.171 (3.7541)
			95% CI		(2.176, 18.167)
p-value		0.0161			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)
			Mean (SD)	42.794 (5.7390)	44.132 (12.6509)
		Month 1 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)
			Mean (SD)	7.056 (10.7645)	6.236 (14.3411)
			LS Mean (SEM)	4.232 (5.7764)	8.355 (5.3417)
			95% CI	(-8.525, 16.989)	(-3.186, 19.895)
	Month 2 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)	
		Mean (SD)	8.084 (5.5966)	8.251 (23.0587)	
		LS Mean (SEM)	5.823 (5.7764)	9.946 (5.3417)	
		95% CI	(-6.934, 18.580)	(-1.594, 21.487)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients ≥18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Month 3 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)
			Mean (SD)	8.609 (1.8868)	8.898 (24.5002)
			LS Mean (SEM)	6.418 (5.7764)	10.541 (5.3417)
			95% CI	(-6.339, 19.175)	(-0.999, 22.082)
		Month 4 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)
			Mean (SD)	9.796 (5.4670)	8.695 (22.9248)
			LS Mean (SEM)	6.811 (5.7764)	10.934 (5.3417)
			95% CI	(-5.946, 19.568)	(-0.607, 22.474)
		Month 5 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)
			Mean (SD)	7.594 (2.3012)	16.297 (23.0005)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	10.211 (5.7764)	14.334 (5.3417)	
			95% CI	(-2.546, 22.968)	(2.794, 25.875)	
	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	Month 6 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	4/26 (15.4)
				Mean (SD)	3.521 (5.3208)	6.463 (24.0282)
			LS Mean (SEM)	2.846 (5.7764)	6.969 (5.3417)	
			95% CI	(-9.911, 15.603)	(-4.571, 18.510)	
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		4.123 (5.8170)	
			95% CI		(-14.298, 22.544)	
			p-value		0.5291	
			n/N (%)	10/13 (76.9)	22/26 (84.6)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	Mean (SD)	89.792 (19.6508)	90.028 (20.3660)
		Month 1 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	21/26 (80.8)
			Mean (SD)	-9.063 (5.4299)	-3.562 (11.8156)
			LS Mean (SEM) 95% CI	-6.500 (2.8921) (-12.309, -0.691)	-4.223 (2.2480) (-8.703, 0.257)
		Month 2 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)
			Mean (SD)	-9.150 (9.0238)	-3.793 (15.5691)
			LS Mean (SEM) 95% CI	-7.034 (2.8651) (-12.793, -1.275)	-4.757 (2.2377) (-9.217, -0.297)
		Month 3 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Month 3 [3]	Mean (SD)	-5.577 (6.5124)	-1.501 (10.8819)	
			LS Mean (SEM)	-4.329 (2.8651)	-2.052 (2.2377)	
			95% CI	(-10.088, 1.431)	(-6.512, 2.409)	
		Month 4 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	21/26 (80.8)	
			Mean (SD)	-7.386 (6.9001)	-5.077 (10.5608)	
			LS Mean (SEM)	-7.186 (2.8853)	-4.909 (2.2484)	
		Month 5 [3]	95% CI	(-12.982, -1.390)	(-9.389, -0.428)	
			n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)	
			Mean (SD)	-8.008 (8.5735)	-8.623 (12.2231)	
				LS Mean (SEM)	-9.938 (2.8651)	-7.660 (2.2377)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Month 5 [3]	95% CI	(-15.697, -4.178)	(-12.121, -3.200)
		Month 6 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	21/26 (80.8)
			Mean (SD)	-2.009 (8.8722)	-3.176 (12.3695)
			LS Mean (SEM)	-4.313 (2.8651)	-2.035 (2.2377)
			95% CI	(-10.072, 1.447)	(-6.496, 2.425)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		2.277 (3.0156)
			95% CI		(-3.901, 8.455)
p-value		0.4565			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	70.254 (7.6292)	79.529 (29.4338)
		Month 1 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	-2.465 (3.4119)	1.001 (15.6736)
			LS Mean (SEM)	-7.263 (7.5032)	1.874 (4.5590)
			95% CI	(-23.364, 8.838)	(-8.383, 12.131)
	Month 2 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)	
		Mean (SD)	-10.018 (6.0360)	2.535 (24.0206)	
		LS Mean (SEM)	-7.127 (9.6537)	2.010 (7.5948)	
		95% CI	(-27.439, 13.184)	(-14.764, 18.783)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	North America	Month 3 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	-3.090 (4.1493)	2.769 (17.8059)
			LS Mean (SEM)	-5.864 (8.3589)	3.273 (5.8615)
			95% CI	(-23.575, 11.847)	(-9.845, 16.391)
		Month 4 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	-10.897 (3.4459)	-5.201 (15.6338)
			LS Mean (SEM)	-13.809 (7.3122)	-4.672 (4.2373)
			95% CI	(-29.574, 1.956)	(-14.190, 4.847)
		Month 5 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	-14.547 (14.7823)	-7.665 (22.7320)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	North America	Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	-16.455 (7.6459)	-7.318 (4.7902)
			95% CI	(-32.724, -0.187)	(-17.704, 3.067)
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	-8.319 (0.3401)	-6.024 (16.7955)
			LS Mean (SEM)	-14.108 (7.7436)	-4.971 (4.9447)
			95% CI	(-30.631, 2.416)	(-16.029, 6.087)
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			9.137 (7.1622)	
	95% CI			(-6.821, 25.095)	
	p-value			0.2309	
	Other	Baseline [1]	n/N (%)	11/13 (84.6)	15/26 (57.7)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	Other	Baseline [1]	Mean (SD)	80.527 (28.9860)	85.488 (23.0390)
		Month 1 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	14/26 (53.8)
			Mean (SD)	-5.547 (10.6708)	-4.347 (9.1938)
			LS Mean (SEM)	-5.056 (2.4668)	-4.807 (2.2507)
			95% CI	(-10.103, -0.009)	(-9.425, -0.189)
		Month 2 [3]	n/N (%)	11/13 (84.6)	14/26 (53.8)
			Mean (SD)	-4.292 (11.7857)	-5.324 (7.7464)
			LS Mean (SEM)	-5.301 (2.3855)	-5.052 (2.1637)
			95% CI	(-10.196, -0.406)	(-9.495, -0.609)
		Month 3 [3]	n/N (%)	11/13 (84.6)	14/26 (53.8)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Region 1	Other	Month 3 [3]	Mean (SD)	-2.160 (9.1356)	-1.884 (9.7214)	
			LS Mean (SEM)	-2.437 (2.4156)	-2.188 (2.1968)	
			95% CI	(-7.389, 2.516)	(-6.695, 2.320)	
		Month 4 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	14/26 (53.8)	
			Mean (SD)	-1.530 (10.2567)	-1.045 (12.0703)	
			LS Mean (SEM)	-1.634 (2.5307)	-1.386 (2.3275)	
			95% CI	(-6.810, 3.541)	(-6.161, 3.390)	
			Month 5 [3]	n/N (%)	11/13 (84.6)	14/26 (53.8)
				Mean (SD)	-2.564 (8.7882)	-2.255 (10.0538)
		LS Mean (SEM)		-2.822 (2.3312)	-2.573 (2.1037)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	Other	Month 5 [3]	95% CI	(-7.615, 1.971)	(-6.900, 1.754)
		Month 6 [3]	n/N (%)	11/13 (84.6)	14/26 (53.8)
			Mean (SD)	0.646 (8.3636)	1.815 (12.1050)
			LS Mean (SEM)	0.870 (2.6561)	1.119 (2.4588)
			95% CI	(-4.554, 6.294)	(-3.913, 6.150)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		0.249 (2.8642)
			95% CI		(-5.691, 6.189)
p-value		0.9316			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	8/13 (61.5)	10/26 (38.5)
			Mean (SD)	75.755 (30.8574)	87.751 (18.3461)
		Month 1 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	9/26 (34.6)
			Mean (SD)	-2.080 (10.6915)	-6.490 (9.7877)
			LS Mean (SEM)	-3.137 (2.5482)	-6.556 (2.4168)
			95% CI	(-8.436, 2.162)	(-11.620, -1.492)
	Month 2 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	9/26 (34.6)	
		Mean (SD)	-2.549 (12.4006)	-4.140 (6.7690)	
		LS Mean (SEM)	-2.282 (2.5249)	-5.701 (2.4057)	
		95% CI	(-7.555, 2.991)	(-10.738, -0.664)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Europe	Month 3 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	9/26 (34.6)
			Mean (SD)	-0.707 (8.9927)	-3.637 (10.0662)
			LS Mean (SEM)	-1.149 (2.2460)	-4.568 (2.1112)
			95% CI	(-5.879, 3.581)	(-9.020, -0.117)
		Month 4 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	9/26 (34.6)
			Mean (SD)	-0.900 (11.6983)	-0.595 (13.2310)
			LS Mean (SEM)	0.464 (2.8153)	-2.955 (2.7436)
			95% CI	(-5.411, 6.339)	(-8.703, 2.793)
		Month 5 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	9/26 (34.6)
			Mean (SD)	-0.729 (8.5564)	-3.711 (11.1225)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Europe	Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	-1.199 (2.5124)	-4.618 (2.3926)
			95% CI	(-6.441, 4.042)	(-9.620, 0.384)
		Month 6 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	9/26 (34.6)
			Mean (SD)	1.148 (7.5279)	3.898 (13.0537)
			LS Mean (SEM)	3.713 (3.2661)	0.294 (3.1748)
			95% CI	(-3.135, 10.560)	(-6.393, 6.981)
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)				-3.419 (2.6910)
	95% CI				(-9.180, 2.342)
	p-value				0.2242
	Other	Baseline [1]	n/N (%)	5/13 (38.5)	16/26 (61.5)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Other	Baseline [1]	Mean (SD)	84.053 (20.9855)	79.977 (29.3470)
		Month 1 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	16/26 (61.5)
			Mean (SD)	-9.168 (7.4145)	0.535 (13.3693)
			LS Mean (SEM)	-6.798 (4.6495)	-0.206 (2.9539)
			95% CI	(-16.446, 2.851)	(-6.375, 5.964)
		Month 2 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	16/26 (61.5)
			Mean (SD)	-9.371 (8.0825)	-0.587 (20.8026)
			LS Mean (SEM)	-7.701 (5.7002)	-1.109 (4.4271)
			95% CI	(-19.357, 3.955)	(-10.327, 8.109)
		Month 3 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	16/26 (61.5)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variance-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Region 2	Other	Month 3 [3]	Mean (SD)	-4.858 (7.6515)	2.301 (15.3160)	
			LS Mean (SEM)	-4.426 (5.0528)	2.166 (3.5550)	
			95% CI	(-14.834, 5.982)	(-5.284, 9.616)	
		Month 4 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	16/26 (61.5)	
			Mean (SD)	-6.158 (7.1268)	-4.155 (14.0738)	
			LS Mean (SEM)	-9.655 (4.6388)	-3.063 (2.9369)	
			95% CI	(-19.282, -0.027)	(-9.189, 3.063)	
			Month 5 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	16/26 (61.5)
				Mean (SD)	-10.293 (10.4878)	-5.156 (19.4252)
		LS Mean (SEM)		-11.401 (5.1205)	-4.809 (3.6506)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.



Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Other	Month 5 [3]	95% CI	(-21.916, -0.886)	(-12.392, 2.774)
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	16/26 (61.5)
			Mean (SD)	-3.743 (9.5572)	-4.745 (14.8568)
			LS Mean (SEM)	-9.529 (4.8674)	-2.937 (3.2861)
			95% CI	(-19.577, 0.519)	(-9.795, 3.921)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		6.592 (4.9612)
			95% CI		(-3.831, 17.015)
p-value		0.2005			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	10/13 (76.9)	23/26 (88.5)
			Mean (SD)	79.664 (30.5801)	83.232 (26.5271)
		Month 1 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	22/26 (84.6)
			Mean (SD)	-3.187 (10.1155)	-3.054 (12.8634)
			LS Mean (SEM)	-2.505 (3.5882)	-3.523 (2.6376)
			95% CI	(-9.746, 4.735)	(-8.803, 1.756)
	Month 2 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	22/26 (84.6)	
		Mean (SD)	-2.716 (11.1696)	-1.479 (18.0060)	
		LS Mean (SEM)	-1.432 (3.5654)	-2.450 (2.6256)	
		95% CI	(-8.632, 5.768)	(-7.708, 2.807)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	Yes	Month 3 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	22/26 (84.6)
			Mean (SD)	-0.449 (8.0186)	-0.400 (14.4740)
			LS Mean (SEM)	0.019 (3.5654)	-0.999 (2.6256)
			95% CI	(-7.181, 7.219)	(-6.257, 4.258)
		Month 4 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	22/26 (84.6)
			Mean (SD)	-1.277 (10.0262)	-3.111 (14.4997)
			LS Mean (SEM)	-2.104 (3.5654)	-3.122 (2.6256)
			95% CI	(-9.304, 5.096)	(-8.379, 2.135)
		Month 5 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	22/26 (84.6)
			Mean (SD)	-1.756 (8.2556)	-5.571 (17.0306)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	Yes	Month 5 [3]	LS Mean (SEM)	-3.945 (3.5654)	-4.964 (2.6256)
			95% CI	(-11.145, 3.254)	(-10.221, 0.294)
		Month 6 [3]	n/N (%)	10/13 (76.9)	22/26 (84.6)
			Mean (SD)	2.044 (7.2087)	-0.900 (15.4028)
			LS Mean (SEM)	0.454 (3.5654)	-0.564 (2.6256)
	No	Baseline [1]	95% CI	(-6.746, 7.654)	(-5.821, 4.693)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.018 (3.9317)
			95% CI		(-9.058, 7.022)
			p-value		0.7975
			n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	No	Baseline [1]	Mean (SD)	76.556 (10.0037)	80.932 (20.3075)
		Month 1 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
			Mean (SD)	-10.574 (7.4464)	5.777 (5.0528)
			LS Mean (SEM)	-7.777 (3.7770)	2.980 (3.7770)
			95% CI	(-16.292, 0.737)	(-5.535, 11.494)
		Month 2 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
			Mean (SD)	-13.363 (6.9471)	-4.701 (6.8734)
			LS Mean (SEM)	-14.410 (3.7770)	-3.653 (3.7770)
			95% CI	(-22.925, -5.896)	(-12.168, 4.861)
		Month 3 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
History of renal stones	No	Month 3 [3]	Mean (SD)	-8.485 (7.9237)	4.290 (6.1220)	
			LS Mean (SEM)	-7.476 (3.7770)	3.281 (3.7770)	
			95% CI	(-15.990, 1.038)	(-5.234, 11.795)	
		Month 4 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	3/26 (11.5)	
			Mean (SD)	-12.161 (1.6577)	-1.133 (3.0970)	
			LS Mean (SEM)	-11.222 (4.0976)	-0.465 (3.9250)	
			95% CI	(-20.181, -2.263)	(-9.173, 8.244)	
			Month 5 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
				Mean (SD)	-13.246 (12.5665)	2.226 (14.3241)
		LS Mean (SEM)		-10.888 (3.7770)	-0.131 (3.7770)	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.1.53  
Percent Change from Baseline in eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) during the Double-Blind Period, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	No	Month 5 [3]	95% CI	(-19.403, -2.374)	(-8.646, 8.383)
			Month 6 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)
		Mean (SD)	-9.990 (4.1070)	-7.017 (3.4195)	
		LS Mean (SEM)	-13.882 (3.7770)	-3.125 (3.7770)	
		95% CI	(-22.397, -5.368)	(-11.640, 5.389)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		10.757 (3.9413)	
		95% CI		(-2.126, 23.640)	
	p-value		0.0757		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard Error of Mean.

The calculation of eGFR is calculated from serum creatinine based on the Modification of Diet in Renal Disease formula for patients >=18 years of age and the Schwartz Bedside Formula for patients <18 years of age at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, visit, and treatment as fixed effects, and patient as a random effect. Visit is fitted as a categorical variable, and the variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. For the Age at Screening subgroup and the History of Renal Stones subgroup, the variable-covariance matrix is compound symmetric (CS). For the Race subgroup and the Baseline eGFR subgroup, the variance-covariance matrix is Toeplitz. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_egfr\_subgrp\_amnog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 11OCT2020 at 11:54 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	6 to <12 years	Baseline [1]	n/N (%)	6/13 (46.2)	7/26 (26.9)
			Mean (SD)	87.8 (15.94)	78.6 (28.39)
			Missing	1/13 (7.7)	2/26 (7.7)
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	6/26 (23.1)
			Mean (SD)	-4.4 (9.94)	15.0 (30.17)
			Missing	2/13 (15.4)	3/26 (11.5)
		LS Mean (SEM)	2.7 (5.06)	11.9 (4.51)	
		95% CI	(-8.9, 14.4)	(1.5, 22.3)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		9.2 (6.87)	
		95% CI		(-6.7, 25.0)	
		p-value		0.2183	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Age at screening	12 to <18 years	Baseline [1]	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)	
			Mean (SD)	90.0 (-)	94.8 (4.82)	
			Missing	0/13	0/26	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)	
			Mean (SD)	0.0 (-)	-1.2 (7.16)	
			Missing	0/13	0/26	
				LS Mean (SEM)	-4.3 (6.21)	-0.3 (2.61)
				95% CI	(-24.0, 15.5)	(-8.7, 8.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		3.9 (6.90)
				95% CI		(-18.0, 25.9)
				p-value		0.6090

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Age at screening	>=18 years	Baseline [1]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)	
			Mean (SD)	78.0 (17.54)	81.2 (12.13)	
			Missing	0/13	0/26	
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)	
			Mean (SD)	0.0 (9.35)	0.3 (11.66)	
			Missing	0/13	0/26	
				LS Mean (SEM)	-0.7 (4.78)	0.6 (3.08)
				95% CI	(-10.9, 9.6)	(-6.0, 7.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.3 (5.69)
				95% CI		(-10.9, 13.5)
				p-value		0.8237

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	8/13 (61.5)	17/26 (65.4)	
			Mean (SD)	82.1 (18.14)	86.1 (19.49)	
			Missing	0/13	1/26 (3.8)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	17/26 (65.4)	
			Mean (SD)	-0.1 (7.57)	4.0 (20.13)	
			Missing	0/13	1/26 (3.8)	
				LS Mean (SEM)	-2.0 (4.02)	4.9 (2.75)
				95% CI	(-10.3, 6.3)	(-0.8, 10.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		6.9 (4.88)
				95% CI		(-3.3, 17.0)
				p-value		0.1733

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Gender	Female	Baseline [1]	n/N (%)	4/13 (30.8)	7/26 (26.9)	
			Mean (SD)	87.5 (11.90)	76.4 (12.15)	
			Missing	1/13 (7.7)	1/26 (3.8)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	6/26 (23.1)	
			Mean (SD)	-7.0 (12.12)	3.3 (12.52)	
			Missing	2/13 (15.4)	2/26 (7.7)	
				LS Mean (SEM)	-1.7 (8.94)	1.8 (5.31)
				95% CI	(-23.6, 20.1)	(-11.2, 14.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		3.5 (11.17)
				95% CI		(-23.8, 30.9)
				p-value		0.7639

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	8/13 (61.5)	19/26 (73.1)	
			Mean (SD)	83.8 (15.98)	84.0 (12.31)	
			Missing	1/13 (7.7)	2/26 (7.7)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	7/13 (53.8)	18/26 (69.2)	
			Mean (SD)	-3.7 (8.85)	1.7 (12.26)	
			Missing	2/13 (15.4)	3/26 (11.5)	
				LS Mean (SEM)	-3.1 (4.09)	1.9 (2.54)
				95% CI	(-11.6, 5.4)	(-3.4, 7.1)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		5.0 (4.81)
				95% CI		(-5.0, 14.9)
				p-value		0.3118

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Race	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)	
			Mean (SD)	84.3 (18.41)	80.4 (34.07)	
			Missing	0/13	0/26	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/13 (30.8)	5/26 (19.2)	
			Mean (SD)	1.0 (9.52)	11.6 (32.91)	
			Missing	0/13	0/26	
				LS Mean (SEM)	2.8 (4.94)	10.2 (4.42)
				95% CI	(-9.3, 14.9)	(-0.7, 21.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		7.4 (6.64)
				95% CI		(-8.9, 23.6)
				p-value		0.3104

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmr EQ5D\_m6\_chg\_subgp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)		
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	9/13 (69.2)	12/26 (46.2)		
			Mean (SD)	88.0 (13.17)	81.2 (22.00)		
			Missing	0/13	1/26 (3.8)		
		Month 6 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	11/26 (42.3)		
			Mean (SD)	-3.4 (7.80)	6.9 (24.36)		
			Missing	1/13 (7.7)	2/26 (7.7)		
			LS Mean (SEM)		1.8 (3.99)	4.9 (3.34)	
				95% CI		(-6.7, 10.2)	(-2.2, 12.0)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)				3.2 (5.26)
				95% CI			(-8.0, 14.3)
			p-value				0.5572

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/13 (23.1)	12/26 (46.2)	
			Mean (SD)	71.7 (20.21)	85.3 (13.47)	
			Missing	1/13 (7.7)	1/26 (3.8)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	12/26 (46.2)	
			Mean (SD)	1.7 (12.58)	1.0 (10.17)	
			Missing	1/13 (7.7)	1/26 (3.8)	
				LS Mean (SEM)	-1.2 (6.27)	1.7 (3.00)
				95% CI	(-14.9, 12.4)	(-4.8, 8.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		3.0 (7.11)
				95% CI		(-12.5, 18.5)
				p-value		0.6845

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	7/13 (53.8)	13/26 (50.0)	
			Mean (SD)	89.6 (10.78)	77.5 (20.28)	
			Missing	0/13	0/26	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/13 (46.2)	13/26 (50.0)	
				Mean (SD)	-5.3 (8.02)	8.7 (22.72)
				Missing	1/13 (7.7)	0/26
	LS Mean (SEM)		4.5 (5.40)	4.9 (3.50)		
			95% CI	(-6.9, 16.0)	(-2.5, 12.4)	
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		0.4 (6.65)	
	95% CI		(-13.7, 14.5)			
	p-value		0.9526			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmr\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	5/13 (38.5)	11/26 (42.3)
			Mean (SD)	76.0 (19.81)	90.1 (12.39)
			Missing	1/13 (7.7)	2/26 (7.7)
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	10/26 (38.5)
			Mean (SD)	2.0 (9.08)	-2.5 (6.38)
			Missing	1/13 (7.7)	3/26 (11.5)
	LS Mean (SEM)		0.2 (3.42)	-1.4 (2.37)	
	95% CI		(-7.2, 7.7)	(-6.6, 3.7)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			-1.7 (4.40)	
	95% CI		(-11.3, 7.9)		
	p-value		0.7110		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmr\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)	
			Mean (SD)	71.7 (20.21)	93.3 (11.55)	
			Missing	0/13	1/26 (3.8)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)	
			Mean (SD)	1.7 (12.58)	0.0 (10.00)	
			Missing	0/13	1/26 (3.8)	
				LS Mean (SEM)	-0.9 (8.19)	2.6 (8.19)
				95% CI	(-27.0, 25.1)	(-23.5, 28.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		3.5 (12.92)
				95% CI		(-37.6, 44.6)
				p-value		0.8040

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]		n/N (%)	9/13 (69.2)	21/26 (80.8)
			Mean (SD)	88.0 (13.17)	81.8 (18.45)
			Missing	1/13 (7.7)	1/26 (3.8)
		Month 6 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	20/26 (76.9)
			Mean (SD)	-3.4 (7.80)	4.4 (19.22)
			Missing	2/13 (15.4)	2/26 (7.7)
		LS Mean (SEM)	1.5 (4.08)	3.3 (2.53)	
		95% CI	(-6.9, 9.9)	(-1.9, 8.5)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.8 (4.84)	
		95% CI		(-8.2, 11.7)	
		p-value		0.7155	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)	
			Mean (SD)	92.5 (3.54)	87.5 (12.58)	
			Missing	0/13	0/26	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	11/26 (42.3)	
			Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.7 (10.24)	
			Missing	0/13	0/26	
				LS Mean (SEM)	1.6 (6.46)	0.4 (2.73)
				95% CI	(-12.8, 16.0)	(-5.6, 6.5)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.2 (7.04)
				95% CI		(-16.9, 14.5)
				p-value		0.8682

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	Other	Baseline [1]	n/N (%)	10/13 (76.9)	13/26 (50.0)
			Mean (SD)	82.2 (17.05)	79.7 (21.37)
			Missing	1/13 (7.7)	2/26 (7.7)
		Month 6 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	12/26 (46.2)
			Mean (SD)	-2.4 (9.93)	6.7 (23.40)
			Missing	2/13 (15.4)	3/26 (11.5)
	LS Mean (SEM)		-0.5 (4.29)	6.2 (3.70)	
	95% CI		(-9.5, 8.5)	(-1.6, 13.9)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			6.7 (5.67)	
	95% CI		(-5.2, 18.6)		
	p-value		0.2536		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	8/13 (61.5)	10/26 (38.5)	
			Mean (SD)	84.0 (18.65)	79.6 (23.28)	
			Missing	0/13	0/26	
		Month 6 [3]	n/N (%)	8/13 (61.5)	9/26 (34.6)	
			Mean (SD)	-2.1 (10.56)	7.8 (27.18)	
			Missing	0/13	1/26 (3.8)	
				LS Mean (SEM)	-0.3 (4.87)	6.7 (4.59)
				95% CI	(-10.8, 10.1)	(-3.1, 16.5)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		7.0 (6.70)
				95% CI		(-7.4, 21.4)
				p-value		0.3138

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmr\_meq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	4/13 (30.8)	14/26 (53.8)	
			Mean (SD)	83.8 (11.09)	85.9 (13.34)	
			Missing	1/13 (7.7)	2/26 (7.7)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/13 (23.1)	14/26 (53.8)	
			Mean (SD)	-1.7 (2.89)	1.3 (9.33)	
			Missing	2/13 (15.4)	2/26 (7.7)	
				LS Mean (SEM)	-0.8 (4.75)	1.4 (2.19)
				95% CI	(-11.0, 9.4)	(-3.3, 6.1)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		2.2 (5.23)
				95% CI		(-9.0, 13.4)
				p-value		0.6765

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	10/13 (76.9)	22/26 (84.6)
			Mean (SD)	81.7 (16.53)	81.7 (18.01)
			Missing	0/13	1/26 (3.8)
		Month 6 [3]	n/N (%)	9/13 (69.2)	21/26 (80.8)
			Mean (SD)	-2.4 (9.93)	4.8 (18.75)
			Missing	1/13 (7.7)	2/26 (7.7)
		LS Mean (SEM)	-1.6 (3.95)	5.0 (2.59)	
		95% CI	(-9.7, 6.5)	(-0.3, 10.3)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		6.6 (4.72)	
		95% CI		(-3.1, 16.3)	
		p-value		0.1755	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.34  
Absolute Change from Baseline in EQ-5D VAS (Pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)		
History of renal stones	No	Baseline [1]	n/N (%)	2/13 (15.4)	2/26 (7.7)		
			Mean (SD)	95.0 (7.07)	100.0 (0.00)		
			Missing	1/13 (7.7)	1/26 (3.8)		
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/13 (15.4)	2/26 (7.7)		
			Mean (SD)	0.0 (0.00)	-6.0 (5.66)		
			Missing	1/13 (7.7)	1/26 (3.8)		
			LS Mean (SEM)		0.0 (4.47)	-6.0 (4.47)	
				95% CI		(-56.8, 56.8)	(-62.8, 50.8)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)				-6.0 (6.93)
				95% CI			(-94.0, 82.0)
				p-value			0.5456

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; SEM=Standard error of mean; VAS=Visual Analog Scale.

VAS is pooling EQ-5D-5L and EQ-5D-Y, depending upon the age of the patient at screening.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_eq5d\_m6\_chg\_subgp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 12OCT2020 at 15:56 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	4/5 (80.0)	6/12 (50.0)
			Mean (SD)	51.4 (9.21)	55.6 (2.69)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/5 (80.0)	6/12 (50.0)
			Mean (SD)	1.3 (1.20)	-2.6 (6.73)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)	LS Mean (SEM)	1.5 (2.98)	-2.8 (2.40)	
		95% CI	(-5.5, 8.6)	(-8.4, 2.9)	
		95% CI		(-13.6, 5.0)	
	p-value		0.3126		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Gender	Female	Baseline [1]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	55.3 (-)	44.1 (0.70)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	0.1 (-)	-1.0 (11.65)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-95.1 (70.18)	18.0 (14.66)
				95% CI	(-318.4, 128.3)	(-28.6, 64.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		113.1 (84.06)
				95% CI		(-154.4, 380.6)
				p-value		0.2712

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	11/12 (91.7)	
			Mean (SD)	49.7 (10.33)	50.4 (6.28)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	11/12 (91.7)	
			Mean (SD)	1.6 (1.38)	-1.9 (8.81)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
				LS Mean (SEM)	1.6 (4.87)	-1.9 (2.54)
				95% CI	(-9.2, 12.3)	(-7.5, 3.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-3.5 (5.49)
				95% CI		(-15.5, 8.6)
			p-value		0.5414	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Race	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	0	
			Mean (SD)	55.9 (2.45)		
			Missing	0/5		
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	0	
			Mean (SD)	0.4 (0.32)		
			Missing	0/5		
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
				p-value		-

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	56.9 (1.11)	51.2 (7.07)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	0.9 (1.09)	-2.4 (8.84)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	2.5 (6.46)	-3.0 (3.91)
				95% CI	(-15.5, 20.4)	(-13.9, 7.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-5.5 (7.85)
				95% CI		(-27.3, 16.3)
				p-value		0.5225

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	6/12 (50.0)
			Mean (SD)	49.1 (9.79)	49.7 (6.15)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	6/12 (50.0)
			Mean (SD)	1.2 (1.46)	-1.5 (9.60)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
			LS Mean (SEM)	1.3 (5.02)	-1.5 (3.55)
			95% CI	(-11.0, 13.5)	(-10.2, 7.2)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-2.8 (6.15)
			95% CI		(-17.8, 12.3)
			p-value		0.6675

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	8/12 (66.7)
			Mean (SD)	56.9 (1.11)	49.6 (6.47)
			Missing	0/5	0/12
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	8/12 (66.7)
			Mean (SD)	0.9 (1.09)	-3.7 (9.68)
			Missing	0/5	0/12
		LS Mean (SEM)	0.4 (7.58)	-3.6 (3.51)	
		95% CI	(-17.5, 18.3)	(-11.9, 4.7)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-4.0 (8.66)	
		95% CI		(-24.5, 16.5)	
		p-value		0.6586	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)		
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	3/12 (25.0)		
			Mean (SD)	49.1 (9.79)	52.3 (6.58)		
			Missing	0/5	1/12 (8.3)		
		Month 6 [3]		n/N (%)	n/N (%)	3/5 (60.0)	3/12 (25.0)
					Mean (SD)	1.2 (1.46)	2.9 (3.51)
					Missing	0/5	1/12 (8.3)
				LS Mean (SEM)	LS Mean (SEM)	0.8 (1.01)	3.4 (1.01)
					95% CI	(-2.5, 4.0)	(0.1, 6.6)
					Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		2.6 (1.45)
				95% CI	95% CI		(-2.0, 7.2)
					p-value		0.1709

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	2/12 (16.7)	
			Mean (SD)	49.1 (9.79)	49.9 (8.80)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	2/12 (16.7)	
			Mean (SD)	1.2 (1.46)	4.6 (5.42)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	1.1 (1.42)	4.7 (1.75)
				95% CI	(-5.0, 7.2)	(-2.8, 12.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		3.6 (2.25)
				95% CI		(-6.1, 13.3)
				p-value		0.2528

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]		n/N (%)	2/5 (40.0)	9/12 (75.0)	
			Mean (SD)	56.9 (1.11)	50.5 (6.29)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	9/12 (75.0)	
			Mean (SD)	0.9 (1.09)	-3.3 (8.98)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
				LS Mean (SEM)	-0.3 (6.79)	-3.1 (3.01)
				95% CI	(-15.9, 15.3)	(-10.0, 3.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-2.8 (7.62)
				95% CI		(-20.3, 14.8)
				p-value		0.7258

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	56.1 (-)	49.5 (7.91)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	1.7 (-)	-2.3 (10.89)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	0.7 (13.20)	-2.1 (5.64)
				95% CI	(-41.3, 42.7)	(-20.0, 15.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-2.8 (14.62)
				95% CI		(-49.3, 43.7)
				p-value		0.8610

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 1	Other	Baseline [1]	n/N (%)	4/5 (80.0)	6/12 (50.0)	
			Mean (SD)	51.2 (9.08)	51.1 (5.24)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/5 (80.0)	6/12 (50.0)	
			Mean (SD)	0.9 (1.30)	-1.6 (7.75)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
				LS Mean (SEM)	0.9 (3.25)	-1.6 (2.65)
				95% CI	(-6.7, 8.6)	(-7.9, 4.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-2.5 (4.19)
				95% CI		(-12.5, 7.4)
				p-value		0.5638

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	49.1 (9.79)	52.4 (4.68)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	1.2 (1.46)	-3.3 (7.29)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	1.3 (3.89)	-3.3 (2.98)
				95% CI	(-8.7, 11.3)	(-11.0, 4.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-4.6 (4.98)
				95% CI		(-17.4, 8.2)
				p-value		0.3981

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	6/12 (50.0)	
			Mean (SD)	56.9 (1.11)	48.7 (7.33)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	6/12 (50.0)	
			Mean (SD)	0.9 (1.09)	-0.8 (10.45)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
				LS Mean (SEM)	0.8 (8.37)	-0.7 (4.47)
				95% CI	(-20.8, 22.3)	(-12.2, 10.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.4 (10.01)
				95% CI		(-27.2, 24.3)
				p-value		0.8910

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	5/5 (100.0)	11/12 (91.7)
			Mean (SD)	52.2 (8.16)	50.4 (6.28)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/5 (100.0)	11/12 (91.7)
			Mean (SD)	1.1 (1.17)	-1.9 (8.81)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
	LS Mean (SEM)		1.1 (3.49)	-1.9 (2.34)	
	95% CI		(-6.4, 8.6)	(-7.0, 3.1)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			-3.0 (4.22)	
	95% CI		(-12.1, 6.1)		
	p-value		0.4853		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.48  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Physical Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
History of renal stones	No	Baseline [1]	n/N (%)	0	0	
			Mean (SD)			
				Missing		
	Month 6 [3]			n/N (%)	0	0
				Mean (SD)		
				Missing		
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
p-value					-	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12pc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	4/5 (80.0)	6/12 (50.0)
			Mean (SD)	54.8 (3.22)	56.2 (5.78)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/5 (80.0)	6/12 (50.0)
			Mean (SD)	-5.3 (10.56)	-1.9 (11.48)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)	LS Mean (SEM)	-6.4 (4.81)	-1.2 (3.92)	
		95% CI	(-17.8, 5.0)	(-10.4, 8.1)	
		95% CI		(-9.5, 20.0)	
	p-value		0.4287		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Gender	Female	Baseline [1]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	60.7 (-)	47.6 (16.55)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	-6.0 (-)	3.3 (9.15)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-0.8 (5.77)	2.3 (2.48)
				95% CI	(-19.2, 17.5)	(-5.6, 10.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		3.1 (6.38)
				95% CI		(-17.2, 23.5)
				p-value		0.6568

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	11/12 (91.7)	
			Mean (SD)	58.0 (2.42)	52.3 (12.11)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	11/12 (91.7)	
			Mean (SD)	-10.2 (8.78)	0.5 (10.34)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
				LS Mean (SEM)	-7.7 (4.81)	-0.2 (2.48)
				95% CI	(-18.2, 2.9)	(-5.7, 5.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		7.4 (5.46)
				95% CI		(-4.6, 19.4)
				p-value		0.2005

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Race	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	0	
			Mean (SD)	53.0 (4.18)		
			Missing	0/5		
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	0	
			Mean (SD)	1.7 (2.93)		
			Missing	0/5		
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
				p-value		-

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	53.6 (5.02)	52.9 (7.98)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	-2.3 (2.85)	-0.6 (13.10)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-1.8 (6.65)	-0.9 (4.21)
				95% CI	(-20.2, 16.7)	(-12.6, 10.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		0.9 (7.88)
				95% CI		(-21.0, 22.7)
				p-value		0.9168

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	6/12 (50.0)	
			Mean (SD)	57.6 (2.70)	51.8 (15.55)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	6/12 (50.0)	
			Mean (SD)	-7.5 (12.14)	1.4 (8.60)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
				LS Mean (SEM)	-5.7 (4.80)	0.5 (3.36)
				95% CI	(-17.5, 6.0)	(-7.7, 8.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		6.2 (5.93)
				95% CI		(-8.3, 20.7)
				p-value		0.3343

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	8/12 (66.7)
			Mean (SD)	53.6 (5.02)	54.7 (6.94)
			Missing	0/5	0/12
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	8/12 (66.7)
			Mean (SD)	-2.3 (2.85)	-1.5 (10.24)
			Missing	0/5	0/12
	LS Mean (SEM)			-3.0 (6.01)	-1.4 (3.00)
	95% CI			(-17.3, 11.2)	(-8.5, 5.7)
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)				1.7 (6.73)
	95% CI				(-14.2, 17.6)
	p-value				0.8102

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)		
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	3/12 (25.0)		
			Mean (SD)	57.6 (2.70)	45.9 (21.91)		
			Missing	0/5	1/12 (8.3)		
		Month 6 [3]		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	3/12 (25.0)
					Mean (SD)	-7.5 (12.14)	5.8 (10.39)
					Missing	0/5	1/12 (8.3)
					LS Mean (SEM)	-4.8 (6.10)	3.1 (6.10)
					95% CI	(-24.2, 14.6)	(-16.3, 22.6)
					Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		7.9 (9.03)
					95% CI		(-20.8, 36.7)
					p-value		0.4442

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	2/12 (16.7)	
			Mean (SD)	57.6 (2.70)	58.6 (2.03)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	2/12 (16.7)	
			Mean (SD)	-7.5 (12.14)	-0.4 (1.58)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-7.5 (7.13)	-0.5 (8.78)
				95% CI	(-38.1, 23.2)	(-38.3, 37.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		7.0 (11.48)
				95% CI		(-42.4, 56.4)
				p-value		0.6045

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]		n/N (%)	2/5 (40.0)	9/12 (75.0)
			Mean (SD)	53.6 (5.02)	50.9 (13.06)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	9/12 (75.0)
			Mean (SD)	-2.3 (2.85)	0.7 (11.53)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
		LS Mean (SEM)	-0.9 (5.74)	0.4 (2.70)	
		95% CI	(-14.2, 12.3)	(-5.9, 6.6)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.3 (6.35)	
		95% CI		(-13.3, 15.9)	
		p-value		0.8441	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	57.2 (-)	55.0 (6.70)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	-4.4 (-)	1.8 (7.73)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-3.1 (7.17)	1.6 (3.19)
				95% CI	(-26.0, 19.7)	(-8.6, 11.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		4.7 (7.87)
				95% CI		(-20.4, 29.7)
				p-value		0.5932

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 1	Other	Baseline [1]	n/N (%)	4/5 (80.0)	6/12 (50.0)	
			Mean (SD)	55.7 (4.36)	50.0 (15.60)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/5 (80.0)	6/12 (50.0)	
			Mean (SD)	-5.7 (10.54)	-0.6 (12.75)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
				LS Mean (SEM)	-3.5 (4.79)	-2.1 (3.89)
				95% CI	(-14.8, 7.8)	(-11.3, 7.1)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.4 (6.26)
				95% CI		(-13.4, 16.2)
				p-value		0.8300

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	57.6 (2.70)	55.9 (6.75)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	-7.5 (12.14)	-4.3 (10.06)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-6.8 (6.46)	-4.8 (4.99)
				95% CI	(-23.4, 9.8)	(-17.6, 8.1)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		2.0 (8.21)
				95% CI		(-19.1, 23.2)
				p-value		0.8130

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	6/12 (50.0)	
			Mean (SD)	53.6 (5.02)	49.3 (15.27)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	6/12 (50.0)	
			Mean (SD)	-2.3 (2.85)	4.5 (9.50)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
				LS Mean (SEM)	-0.7 (4.04)	3.9 (2.32)
				95% CI	(-11.1, 9.7)	(-2.0, 9.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		4.7 (4.67)
				95% CI		(-7.4, 16.7)
				p-value		0.3645

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	5/5 (100.0)	11/12 (91.7)
			Mean (SD)	56.0 (3.83)	52.3 (12.11)
	Missing		0/5	1/12 (8.3)	
	Month 6 [3]		n/N (%)	5/5 (100.0)	11/12 (91.7)
			Mean (SD)	-5.4 (9.15)	0.5 (10.34)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
			LS Mean (SEM)	-3.9 (3.68)	-0.2 (2.47)
			95% CI	(-11.9, 4.0)	(-5.5, 5.1)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		3.7 (4.46)
			95% CI		(-5.9, 13.3)
p-value		0.4211			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.49  
Absolute Change from Baseline in SF-12 Mental Component Score (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
History of renal stones	No	Baseline [1]	n/N (%)	0	0	
			Mean (SD)			
				Missing		
	Month 6 [3]			n/N (%)	0	0
				Mean (SD)		
				Missing		
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
p-value					-	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_sf12mc\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:17 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	4/5 (80.0)	7/12 (58.3)	
			Mean (SD)	85.8 (10.39)	78.6 (36.24)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/5 (80.0)	7/12 (58.3)	
			Mean (SD)	2.3 (11.88)	16.6 (36.90)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	6.6 (6.58)	14.1 (4.96)
				95% CI	(-8.6, 21.8)	(2.6, 25.5)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		7.5 (8.27)
				95% CI		(-11.6, 26.6)
				p-value		0.3906

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Gender	Female	Baseline [1]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	100.0 (-)	73.6 (21.66)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	0.0 (-)	2.7 (15.11)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	4.4 (18.75)	1.9 (7.67)
				95% CI	(-55.3, 64.0)	(-22.5, 26.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-2.5 (20.95)
				95% CI		(-69.2, 64.2)
				p-value		0.9116

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	12/12 (100.0)	
			Mean (SD)	91.7 (14.43)	76.5 (29.89)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	12/12 (100.0)	
			Mean (SD)	-4.5 (7.87)	10.8 (29.60)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	4.6 (10.62)	8.5 (5.23)
				95% CI	(-18.5, 27.8)	(-2.9, 19.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		3.9 (11.94)
				95% CI		(-22.1, 29.9)
				p-value		0.7512

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Race	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	0	
			Mean (SD)	84.1 (0.00)		
			Missing	0/5		
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	0	
			Mean (SD)	11.4 (0.00)		
			Missing	0/5		
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
				p-value		-

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	92.0 (11.25)	68.2 (39.07)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	5.7 (8.04)	24.5 (42.38)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	23.8 (4.87)	17.3 (3.00)
				95% CI	(10.3, 37.4)	(8.9, 25.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-6.6 (5.86)
				95% CI		(-22.8, 9.7)
				p-value		0.3256

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	7/12 (58.3)	
			Mean (SD)	86.4 (12.65)	82.5 (22.83)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	7/12 (58.3)	
			Mean (SD)	-0.8 (12.52)	1.0 (11.80)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-0.5 (7.32)	0.9 (4.79)
				95% CI	(-17.8, 16.8)	(-10.5, 12.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.4 (8.77)
				95% CI		(-19.4, 22.1)
				p-value		0.8802

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	8/12 (66.7)
			Mean (SD)	92.0 (11.25)	88.4 (11.03)
			Missing	0/5	0/12
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	8/12 (66.7)
			Mean (SD)	5.7 (8.04)	0.9 (10.23)
			Missing	0/5	0/12
		LS Mean (SEM)	5.3 (7.53)	0.9 (3.74)	
		95% CI	(-12.5, 23.1)	(-7.9, 9.8)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-4.3 (8.44)	
		95% CI		(-24.3, 15.6)	
		p-value		0.6226	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	4/12 (33.3)	
			Mean (SD)	86.4 (12.65)	52.8 (43.26)	
			Missing	0/5	0/12	
			Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	4/12 (33.3)
				Mean (SD)	-0.8 (12.52)	30.7 (46.67)
				Missing	0/5	0/12
		LS Mean (SEM)		16.2 (14.78)	18.0 (12.55)	
		95% CI		(-24.9, 57.2)	(-16.8, 52.8)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			1.8 (20.66)	
		95% CI		(-55.6, 59.2)		
		p-value		0.9346		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	2/12 (16.7)	
			Mean (SD)	86.4 (12.65)	39.8 (56.25)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	2/12 (16.7)	
			Mean (SD)	-0.8 (12.52)	53.4 (65.89)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	18.4 (14.58)	24.7 (18.86)
				95% CI	(-44.4, 81.1)	(-56.4, 105.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		6.3 (26.75)
				95% CI		(-108.7, 121.4)
				p-value		0.8349

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]		n/N (%)	2/5 (40.0)	10/12 (83.3)
			Mean (SD)	92.0 (11.25)	83.9 (19.51)
			Missing	0/5	0/12
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	10/12 (83.3)
			Mean (SD)	5.7 (8.04)	2.3 (10.22)
			Missing	0/5	0/12
			LS Mean (SEM)	6.8 (7.17)	2.0 (3.17)
			95% CI	(-9.4, 23.1)	(-5.1, 9.2)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-4.8 (7.87)
			95% CI		(-22.6, 13.0)
			p-value		0.5564

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	100.0 (-)	70.0 (40.83)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	0.0 (-)	17.3 (47.64)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	26.0 (26.08)	12.1 (11.26)
				95% CI	(-57.0, 109.0)	(-23.7, 47.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-13.9 (28.81)
				95% CI		(-105.6, 77.8)
				p-value		0.6619

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Region 1	Other	Baseline [1]	n/N (%)	4/5 (80.0)	7/12 (58.3)
			Mean (SD)	85.8 (10.39)	81.2 (21.59)
			Missing	0/5	0/12
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/5 (80.0)	7/12 (58.3)
			Mean (SD)	2.3 (11.88)	6.2 (5.83)
			Missing	0/5	0/12
			LS Mean (SEM)	2.8 (4.06)	5.9 (3.06)
			95% CI	(-6.5, 12.2)	(-1.2, 12.9)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		3.0 (5.10)
			95% CI		(-8.7, 14.8)
			p-value		0.5675

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	86.4 (12.65)	91.4 (9.96)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	-0.8 (12.52)	4.1 (4.66)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-0.9 (5.26)	4.2 (4.04)
				95% CI	(-14.4, 12.6)	(-6.2, 14.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		5.1 (6.73)
				95% CI		(-12.2, 22.4)
				p-value		0.4864

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	7/12 (58.3)	
			Mean (SD)	92.0 (11.25)	65.9 (35.45)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	7/12 (58.3)	
			Mean (SD)	5.7 (8.04)	15.6 (39.09)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	24.4 (15.89)	10.2 (8.19)
				95% CI	(-14.5, 63.3)	(-9.8, 30.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-14.2 (18.27)
				95% CI		(-58.9, 30.5)
				p-value		0.4678

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	5/5 (100.0)	12/12 (100.0)
			Mean (SD)	88.6 (11.02)	76.5 (29.89)
			Missing	0/5	0/12
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/5 (100.0)	12/12 (100.0)
			Mean (SD)	1.8 (10.34)	10.8 (29.60)
			Missing	0/5	0/12
	LS Mean (SEM)		8.4 (7.71)	8.1 (4.93)	
	95% CI		(-8.2, 24.9)	(-2.5, 18.6)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			-0.3 (9.24)	
	95% CI		(-20.1, 19.5)		
	p-value		0.9742		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.50  
Absolute Change from Baseline in Symptoms/Problems (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
History of renal stones	No	Baseline [1]	n/N (%)	0	0	
			Mean (SD)			
			Missing			
	Month 6 [3]			n/N (%)	0	0
				Mean (SD)		
				Missing		
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
p-value					-	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_symprb\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	4/5 (80.0)	6/12 (50.0)
			Mean (SD)	92.2 (7.86)	95.8 (4.70)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/5 (80.0)	6/12 (50.0)
			Mean (SD)	-4.7 (13.62)	1.0 (3.78)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)	LS Mean (SEM)	-3.8 (4.68)	0.4 (3.78)	
		95% CI	(-14.8, 7.3)	(-8.5, 9.4)	
		95% CI		(-10.4, 18.8)	
	p-value		0.5170		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Gender	Female	Baseline [1]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	96.9 (-)	70.0 (14.08)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	-3.1 (-)	4.4 (13.18)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	2.3 (18.78)	3.3 (6.98)
				95% CI	(-57.4, 62.1)	(-18.9, 25.5)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		0.9 (21.36)
				95% CI		(-67.0, 68.9)
				p-value		0.9674

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening  $\geq$  18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	11/12 (91.7)	
			Mean (SD)	90.6 (8.27)	84.1 (16.50)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	11/12 (91.7)	
			Mean (SD)	-6.3 (14.32)	2.6 (8.93)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
				LS Mean (SEM)	-5.7 (6.06)	2.4 (3.13)
				95% CI	(-19.1, 7.6)	(-4.5, 9.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		8.2 (6.86)
				95% CI		(-6.9, 23.3)
				p-value		0.2596

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are  $\geq$  18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference  $>0$  represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Race	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	0	
			Mean (SD)	96.9 (4.42)		
			Missing	0/5		
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	0	
			Mean (SD)	-1.6 (11.05)		
			Missing	0/5		
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
				p-value		-

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	5/12 (41.7)
			Mean (SD)	96.9 (4.42)	83.1 (15.08)
			Missing	0/5	0/12
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	5/12 (41.7)
			Mean (SD)	-1.6 (11.05)	8.1 (10.03)
			Missing	0/5	0/12
			LS Mean (SEM)	3.9 (6.00)	5.9 (3.59)
			95% CI	(-12.8, 20.5)	(-4.0, 15.9)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		2.1 (7.34)
			95% CI		(-18.3, 22.4)
			p-value		0.7927

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	6/12 (50.0)
			Mean (SD)	90.6 (8.27)	84.9 (19.00)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	6/12 (50.0)
			Mean (SD)	-6.3 (14.32)	-2.1 (4.70)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
		LS Mean (SEM)	-6.7 (5.29)	-1.9 (3.72)	
		95% CI	(-19.7, 6.2)	(-11.0, 7.3)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		4.8 (6.52)	
		95% CI		(-11.1, 20.8)	
		p-value		0.4851	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	8/12 (66.7)
			Mean (SD)	96.9 (4.42)	83.6 (17.42)
			Missing	0/5	0/12
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	8/12 (66.7)
			Mean (SD)	-1.6 (11.05)	3.5 (9.94)
			Missing	0/5	0/12
	LS Mean (SEM)	1.9 (6.80)	2.6 (3.27)		
		95% CI	(-14.2, 18.0)	(-5.1, 10.4)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		0.7 (7.69)	
	95% CI		(-17.4, 18.9)		
	p-value		0.9264		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)		
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	3/12 (25.0)		
			Mean (SD)	90.6 (8.27)	85.4 (17.21)		
			Missing	0/5	1/12 (8.3)		
		Month 6 [3]		n/N (%)	3/5 (60.0)	3/12 (25.0)	
					Mean (SD)	-6.3 (14.32)	0.0 (6.25)
					Missing	0/5	1/12 (8.3)
				LS Mean (SEM)	-7.6 (5.75)	1.4 (5.75)	
					95% CI	(-25.9, 10.7)	(-16.9, 19.7)
					Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		9.0 (8.24)
				95% CI		(-17.3, 35.2)	
				p-value		0.3559	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening  $\geq$  18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	2/12 (16.7)	
			Mean (SD)	90.6 (8.27)	82.8 (19.89)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	2/12 (16.7)	
			Mean (SD)	-6.3 (14.32)	12.5 (17.68)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-5.4 (10.95)	11.2 (13.59)
				95% CI	(-52.5, 41.7)	(-47.3, 69.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		16.6 (17.98)
				95% CI		(-60.8, 94.0)
				p-value		0.4534

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are  $\geq$  18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference  $>0$  represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening  $\geq$  18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Baseline eGFR	$\geq$ 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]		n/N (%)	2/5 (40.0)	9/12 (75.0)
			Mean (SD)	96.9 (4.42)	84.4 (17.04)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	9/12 (75.0)
			Mean (SD)	-1.6 (11.05)	0.3 (5.51)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
		LS Mean (SEM)	-0.9 (4.91)	0.2 (2.24)	
		95% CI	(-12.2, 10.5)	(-5.0, 5.4)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.1 (5.48)	
		95% CI		(-11.6, 13.7)	
		p-value		0.8492	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are  $\geq$  18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference  $>0$  represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening  $\geq$  18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	93.8 (-)	82.5 (18.83)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	6.3 (-)	4.4 (12.02)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	8.7 (13.06)	3.9 (5.70)
				95% CI	(-32.9, 50.3)	(-14.3, 22.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-4.8 (14.39)
				95% CI		(-50.6, 41.0)
				p-value		0.7605

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are  $\geq$  18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference  $>0$  represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 1	Other	Baseline [1]	n/N (%)	4/5 (80.0)	6/12 (50.0)	
			Mean (SD)	93.0 (8.22)	85.4 (16.02)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
		Month 6 [3]		n/N (%)	4/5 (80.0)	6/12 (50.0)
				Mean (SD)	-7.0 (11.80)	1.0 (6.14)
				Missing	0/5	1/12 (8.3)
			LS Mean (SEM)	-7.3 (4.76)	1.2 (3.85)	
			95% CI	(-18.6, 4.0)	(-7.9, 10.3)	
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		8.5 (6.25)	
		95% CI		(-6.3, 23.3)		
		p-value		0.2149		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	90.6 (8.27)	89.4 (14.25)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	-6.3 (14.32)	2.5 (5.59)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-6.2 (5.96)	2.5 (4.61)
				95% CI	(-21.5, 9.1)	(-9.4, 14.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		8.7 (7.54)
				95% CI		(-10.7, 28.0)
				p-value		0.3022

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	6/12 (50.0)	
			Mean (SD)	96.9 (4.42)	79.7 (18.19)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	6/12 (50.0)	
			Mean (SD)	-1.6 (11.05)	2.6 (11.59)	
			Missing	0/5	1/12 (8.3)	
				LS Mean (SEM)	0.5 (9.49)	1.9 (5.17)
				95% CI	(-23.9, 24.9)	(-11.4, 15.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.4 (11.25)
				95% CI		(-27.5, 30.3)
				p-value		0.9051

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	5/5 (100.0)	11/12 (91.7)
			Mean (SD)	93.1 (7.13)	84.1 (16.50)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/5 (100.0)	11/12 (91.7)
			Mean (SD)	-4.4 (11.82)	2.6 (8.93)
			Missing	0/5	1/12 (8.3)
	LS Mean (SEM)		-3.7 (4.66)	2.3 (3.09)	
	95% CI		(-13.8, 6.3)	(-4.4, 8.9)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			6.0 (5.70)	
	95% CI		(-6.3, 18.3)		
	p-value		0.3110		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.51  
Absolute Change from Baseline in Effects of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
History of renal stones	No	Baseline [1]	n/N (%)	0	0	
			Mean (SD)			
				Missing		
	Month 6 [3]			n/N (%)	0	0
				Mean (SD)		
				Missing		
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
p-value					-	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_effkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:18 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	4/5 (80.0)	7/12 (58.3)
			Mean (SD)	67.2 (37.97)	77.7 (21.00)
			Missing	0/5	0/12
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/5 (80.0)	7/12 (58.3)
			Mean (SD)	3.1 (15.73)	9.8 (22.49)
			Missing	0/5	0/12
		LS Mean (SEM)	0.5 (9.35)	11.3 (7.03)	
		95% CI	(-21.0, 22.1)	(-4.9, 27.5)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		10.8 (11.81)	
		95% CI		(-16.5, 38.0)	
		p-value		0.3886	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Gender	Female	Baseline [1]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	75.0 (-)	47.5 (15.05)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	0.0 (-)	2.5 (23.22)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	3.2 (33.56)	1.9 (12.61)
				95% CI	(-103.6, 110.0)	(-38.3, 42.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.3 (38.09)
				95% CI		(-122.5, 119.9)
				p-value		0.9750

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	12/12 (100.0)	
			Mean (SD)	70.8 (31.46)	65.1 (23.76)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	12/12 (100.0)	
			Mean (SD)	-4.2 (7.22)	6.8 (22.05)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-3.5 (12.14)	6.6 (6.05)
				95% CI	(-29.9, 23.0)	(-6.6, 19.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		10.1 (13.59)
				95% CI		(-19.5, 39.7)
				p-value		0.4728

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Race	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	0	
			Mean (SD)	65.6 (48.61)		
			Missing	0/5		
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	0	
			Mean (SD)	12.5 (17.68)		
			Missing	0/5		
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
				p-value		-

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	5/12 (41.7)
			Mean (SD)	65.6 (48.61)	68.8 (33.07)
			Missing	0/5	0/12
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	5/12 (41.7)
			Mean (SD)	12.5 (17.68)	-3.8 (5.59)
			Missing	0/5	0/12
			LS Mean (SEM)	12.4 (7.33)	-3.7 (4.63)
			95% CI	(-7.9, 32.8)	(-16.6, 9.1)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-16.1 (8.68)
			95% CI		(-40.2, 8.0)
			p-value		0.1364

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	7/12 (58.3)	
			Mean (SD)	70.8 (31.46)	62.5 (16.93)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	n/N (%)	3/5 (60.0)	7/12 (58.3)
				Mean (SD)	-4.2 (7.22)	14.3 (26.69)
				Missing	0/5	0/12
	LS Mean (SEM)		LS Mean (SEM)	-1.7 (13.53)	13.2 (8.79)	
			95% CI	(-33.7, 30.2)	(-7.5, 34.0)	
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		15.0 (16.26)	
	95% CI		(-23.5, 53.4)			
	p-value		0.3873			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)		
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	8/12 (66.7)		
			Mean (SD)	65.6 (48.61)	65.6 (22.90)		
			Missing	0/5	0/12		
		Month 6 [3]		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	8/12 (66.7)
					Mean (SD)	12.5 (17.68)	-3.1 (10.02)
					Missing	0/5	0/12
				LS Mean (SEM)	12.5 (8.51)	-3.1 (4.26)	
				95% CI	(-7.6, 32.6)	(-13.2, 6.9)	
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-15.6 (9.52)	
				95% CI		(-38.1, 6.9)	
				p-value		0.1447	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)			
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	4/12 (33.3)			
			Mean (SD)	70.8 (31.46)	64.1 (29.04)			
			Missing	0/5	0/12			
		Month 6 [3]		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	4/12 (33.3)	
					Mean (SD)	-4.2 (7.22)	26.6 (27.66)	
					Missing	0/5	0/12	
						LS Mean (SEM)	-2.5 (11.61)	25.3 (10.04)
						95% CI	(-34.8, 29.7)	(-2.5, 53.2)
						Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		27.9 (15.41)
						95% CI		(-14.9, 70.7)
						p-value		0.1447

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	2/12 (16.7)	
			Mean (SD)	70.8 (31.46)	68.8 (44.19)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	2/12 (16.7)	
			Mean (SD)	-4.2 (7.22)	-6.3 (8.84)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-4.3 (1.66)	-6.0 (2.04)
				95% CI	(-11.5, 2.8)	(-14.8, 2.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.7 (2.63)
				95% CI		(-13.0, 9.7)
				p-value		0.5931

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]		n/N (%)	2/5 (40.0)	10/12 (83.3)
			Mean (SD)	65.6 (48.61)	64.4 (21.66)
			Missing	0/5	0/12
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	10/12 (83.3)
			Mean (SD)	12.5 (17.68)	9.4 (23.25)
			Missing	0/5	0/12
		LS Mean (SEM)	12.9 (14.89)	9.3 (6.66)	
		95% CI	(-20.7, 46.6)	(-5.8, 24.4)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-3.7 (16.32)	
		95% CI		(-40.6, 33.3)	
		p-value		0.8277	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	100.0 (-)	72.5 (27.46)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/5 (20.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	0.0 (-)	-5.0 (5.23)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-4.3 (1.32)	-4.1 (0.55)
				95% CI	(-8.5, -0.1)	(-5.9, -2.4)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		0.1 (1.47)
				95% CI		(-4.5, 4.8)
				p-value		0.9352

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 1	Other	Baseline [1]	n/N (%)	4/5 (80.0)	7/12 (58.3)	
			Mean (SD)	60.9 (32.43)	59.8 (21.30)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/5 (80.0)	7/12 (58.3)	
			Mean (SD)	3.1 (15.73)	15.2 (25.99)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	3.4 (11.41)	15.0 (8.62)
				95% CI	(-23.0, 29.7)	(-4.8, 34.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		11.7 (14.30)
				95% CI		(-21.3, 44.7)
				p-value		0.4375

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	3/5 (60.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	70.8 (31.46)	67.5 (20.44)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/5 (60.0)	5/12 (41.7)	
			Mean (SD)	-4.2 (7.22)	1.3 (12.02)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	-4.7 (5.68)	1.5 (4.40)
				95% CI	(-19.3, 10.0)	(-9.8, 12.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		6.2 (7.19)
				95% CI		(-12.3, 24.7)
				p-value		0.4284

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)	
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	2/5 (40.0)	7/12 (58.3)	
			Mean (SD)	65.6 (48.61)	63.4 (27.35)	
			Missing	0/5	0/12	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/5 (40.0)	7/12 (58.3)	
			Mean (SD)	12.5 (17.68)	10.7 (27.41)	
			Missing	0/5	0/12	
				LS Mean (SEM)	13.2 (17.43)	10.5 (9.32)
				95% CI	(-29.4, 55.9)	(-12.3, 33.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-2.7 (19.77)
				95% CI		(-51.1, 45.7)
				p-value		0.8954

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	5/5 (100.0)	12/12 (100.0)
			Mean (SD)	68.8 (33.07)	65.1 (23.76)
	Missing		0/5	0/12	
	Month 6 [3]		n/N (%)	5/5 (100.0)	12/12 (100.0)
			Mean (SD)	2.5 (13.69)	6.8 (22.05)
			Missing	0/5	0/12
			LS Mean (SEM)	3.0 (8.99)	6.5 (5.80)
			95% CI	(-16.2, 22.3)	(-5.9, 19.0)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		3.5 (10.71)
			95% CI		(-19.5, 26.5)
p-value		0.7478			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.52  
Absolute Change from Baseline in Burden Of Kidney Disease (Age at Screening >= 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=5)	Lumasiran (N=12)
History of renal stones	No	Baseline [1]	n/N (%)	0	0
			Mean (SD)		
			Missing		
		Month 6 [3]	n/N (%)	0	0
			Mean (SD)		
			Missing		
			LS Mean (SEM)	-	-
			95% CI	-	-
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
			95% CI		-
p-value		-			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are >= 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_kdq\_burkd\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	6 to <12 years	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	82.3 (22.85)	77.5 (23.16)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	11.5 (19.53)	0.7 (6.80)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	12.5 (4.70)	0.1 (4.34)
				95% CI	(2.0, 22.9)	(-9.6, 9.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-12.4 (6.41)
				95% CI		(-26.6, 1.9)
				p-value		0.0825

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_pdq\_pfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	12 to <18 years	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	100.0 (-)	97.5 (3.42)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	4/14 (28.6)	
			Mean (SD)	-3.1 (-)	-6.3 (10.52)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	-10.1 (1.93)	-8.0 (0.92)
				95% CI	(-18.4, -1.8)	(-11.9, -4.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		2.1 (2.08)
				95% CI		(-6.9, 11.0)
				p-value		0.4226

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnrc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	11/14 (78.6)	
			Mean (SD)	83.3 (23.66)	84.8 (21.70)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	10/14 (71.4)	
			Mean (SD)	4.2 (7.22)	-1.7 (9.02)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	4.0 (4.61)	-1.8 (2.52)
				95% CI	(-6.3, 14.2)	(-7.4, 3.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-5.7 (5.25)
				95% CI		(-17.4, 6.0)
				p-value		0.3002

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnrc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Gender	Female	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	85.9 (24.14)	87.5 (17.68)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	1/14 (7.1)	
			Mean (SD)	13.3 (24.79)	-3.1 (-)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	12.7 (0.88)	10.8 (1.85)
				95% CI	(9.0, 16.5)	(2.8, 18.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-2.0 (2.06)
				95% CI		(-10.8, 6.9)
				p-value		0.4357

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnch\_gsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	87.5 (21.19)	88.4 (16.46)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/8 (62.5)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	10.6 (22.27)	1.4 (7.21)	
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)	
				LS Mean (SEM)	10.2 (3.40)	2.6 (3.11)
				95% CI	(2.4, 18.1)	(-4.6, 9.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-7.6 (4.61)
				95% CI		(-18.3, 3.0)
				p-value		0.1373

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnrc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	78.1 (30.94)	80.0 (27.03)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	6.3 (8.84)	-5.6 (9.22)	
			Missing	0/8	0/14	
				LS Mean (SEM)	6.0 (6.37)	-5.5 (4.03)
				95% CI	(-11.7, 23.7)	(-16.7, 5.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-11.6 (7.54)
				95% CI		(-32.5, 9.4)
				p-value		0.1994

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnch\_gsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	83.3 (23.61)	85.7 (20.96)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	9.9 (20.39)	-5.4 (8.27)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	9.3 (5.21)	-4.8 (5.21)
				95% CI	(-2.4, 21.1)	(-16.6, 7.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-14.1 (7.37)
				95% CI		(-30.8, 2.5)
				p-value		0.0874

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)
			Mean (SD)	93.8 (-)	84.4 (22.10)
			Missing	0/8	1/14 (7.1)
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)
			Mean (SD)	6.3 (-)	2.5 (7.46)
			Missing	0/8	1/14 (7.1)
		LS Mean (SEM)	8.0 (6.52)	2.1 (2.88)	
		95% CI	(-12.8, 28.8)	(-7.0, 11.3)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-5.9 (7.17)	
		95% CI		(-28.7, 16.9)	
		p-value		0.4735	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)		
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	5/14 (35.7)		
			Mean (SD)	81.3 (25.77)	85.0 (26.74)		
			Missing	0/8	0/14		
		Month 6 [3]		n/N (%)	n/N (%)	5/8 (62.5)	4/14 (28.6)
					Mean (SD)	11.9 (22.14)	0.0 (0.00)
					Missing	0/8	1/14 (7.1)
				LS Mean (SEM)	LS Mean (SEM)	11.2 (6.52)	-0.1 (7.28)
					95% CI	(-4.7, 27.2)	(-17.9, 17.7)
					Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-11.3 (9.77)
				95% CI	95% CI		(-35.2, 12.6)
					p-value		0.2907

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnch\_gsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	93.8 (0.00)	85.3 (17.63)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	7/14 (50.0)
				Mean (SD)	3.1 (4.42)	-2.8 (10.90)
				Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)
		LS Mean (SEM)		5.5 (6.44)	-2.9 (3.37)	
		95% CI		(-10.2, 21.3)	(-11.2, 5.3)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			-8.4 (7.28)	
		95% CI		(-26.2, 9.4)		
		p-value		0.2912		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfncl\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	0	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)		95.8 (5.89)	
			Missing		0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	0	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)		-3.6 (0.74)	
			Missing		0/14	
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
				p-value		-

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnch\_gsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]		n/N (%)	7/8 (87.5)	11/14 (78.6)	
			Mean (SD)	84.8 (21.91)	83.2 (21.75)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	7/8 (87.5)	9/14 (64.3)	
			Mean (SD)	9.4 (18.66)	-1.4 (9.52)	
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)	
				LS Mean (SEM)	9.7 (4.40)	-1.7 (3.88)
				95% CI	(0.2, 19.2)	(-10.1, 6.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-11.5 (5.87)
				95% CI		(-24.1, 1.2)
				p-value		0.0728

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnch\_gsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	100.0 (-)	85.9 (20.13)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	-3.1 (-)	1.9 (7.84)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	-0.1 (6.66)	1.0 (2.92)
				95% CI	(-21.3, 21.1)	(-8.3, 10.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.1 (7.40)
				95% CI		(-22.5, 24.6)
				p-value		0.8919

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnch\_gsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 1	Other	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	82.3 (22.85)	84.5 (22.37)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	11.5 (19.53)	-4.9 (8.53)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	11.0 (5.22)	-3.9 (5.24)
				95% CI	(-0.8, 22.8)	(-15.7, 8.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-14.9 (7.41)
				95% CI		(-31.6, 1.9)
				p-value		0.0757

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnrc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	87.5 (21.04)	80.0 (25.54)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	4/14 (28.6)	
			Mean (SD)	3.1 (6.25)	-5.5 (10.94)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	3.8 (4.30)	-5.8 (4.27)
				95% CI	(-7.2, 14.9)	(-16.8, 5.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-9.7 (6.09)
				95% CI		(-25.3, 6.0)
				p-value		0.1735

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnch\_gsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	81.3 (27.24)	88.4 (17.76)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	7/14 (50.0)	
				Mean (SD)	17.7 (28.36)	0.3 (6.95)
				Missing	0/8	2/14 (14.3)
	LS Mean (SEM)		14.7 (5.73)	1.0 (3.71)		
			95% CI	(-7.8, 9.8)		
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-13.7 (6.85)	
	95% CI		(-29.9, 2.5)			
	p-value		0.0853			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnrc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	11/14 (78.6)
			Mean (SD)	76.6 (27.18)	82.5 (21.25)
			Missing	1/8 (12.5)	0/14
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	9/14 (64.3)
			Mean (SD)	15.6 (23.66)	-1.9 (9.54)
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)
	LS Mean (SEM)		14.1 (6.30)	-1.4 (4.18)	
	95% CI		(0.0, 28.1)	(-10.7, 7.9)	
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)	-15.5 (7.58)
				95% CI	(-32.4, 1.4)
				p-value	0.0678

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.53  
Absolute Change from Baseline in Physical Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
History of renal stones	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	95.8 (3.61)	100.0 (0.00)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	1.0 (4.77)	-1.6 (2.21)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	-0.6 (2.32)	0.9 (3.01)
				95% CI	(-10.6, 9.3)	(-12.0, 13.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.6 (4.28)
				95% CI		(-16.8, 20.0)
				p-value		0.7500

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_pfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	6 to <12 years	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	83.3 (18.62)	63.8 (20.49)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	6.7 (8.16)	7.9 (8.09)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	8.5 (3.50)	7.0 (3.04)
				95% CI	(0.7, 16.3)	(0.3, 13.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.4 (4.82)
				95% CI		(-12.2, 9.3)
				p-value		0.7732

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	12 to <18 years	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	95.0 (-)	76.0 (25.59)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]		n/N (%)	1/8 (12.5)	4/14 (28.6)
				Mean (SD)	0.0 (-)	17.5 (25.33)
				Missing	0/8	1/14 (7.1)
			LS Mean (SEM)	13.2 (7.32)	15.1 (3.52)	
			95% CI	(-18.3, 44.7)	(-0.1, 30.2)	
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.8 (8.22)	
		95% CI		(-33.5, 37.2)		
		p-value		0.8439		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	11/14 (78.6)
			Mean (SD)	80.0 (17.32)	69.1 (21.77)
			Missing	1/8 (12.5)	0/14
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	10/14 (71.4)
			Mean (SD)	6.7 (5.77)	11.5 (16.84)
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)
	LS Mean (SEM)		10.0 (7.96)	10.4 (4.31)	
	95% CI		(-7.7, 27.7)	(0.8, 20.0)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			0.4 (9.14)	
	95% CI		(-20.0, 20.8)		
	p-value		0.9675		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Gender	Female	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	88.8 (19.31)	65.0 (35.36)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	1/14 (7.1)	
			Mean (SD)	5.0 (10.00)	10.0 (-)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	9.1 (0.83)	14.7 (1.55)
				95% CI	(5.5, 12.6)	(8.0, 21.4)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		5.6 (1.67)
				95% CI		(-1.6, 12.8)
				p-value		0.0777

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	89.0 (16.73)	66.9 (20.86)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/8 (62.5)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	6.0 (8.94)	15.0 (20.98)	
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)	
				LS Mean (SEM)	15.5 (5.36)	11.2 (4.44)
				95% CI	(3.2, 27.9)	(1.0, 21.5)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-4.3 (7.31)
				95% CI		(-21.1, 12.6)
				p-value		0.5745

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	75.0 (21.21)	71.0 (27.02)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	5.0 (7.07)	7.0 (6.71)	
			Missing	0/8	0/14	
				LS Mean (SEM)	5.3 (4.90)	6.9 (3.10)
				95% CI	(-8.3, 18.9)	(-1.7, 15.5)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.6 (5.81)
				95% CI		(-14.6, 17.7)
				p-value		0.8000

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	82.5 (17.82)	71.9 (21.87)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	6.7 (8.16)	8.3 (7.53)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	7.8 (3.11)	8.4 (3.02)
				95% CI	(0.7, 14.8)	(1.5, 15.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		0.6 (4.33)
				95% CI		(-9.2, 10.4)
				p-value		0.8911

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	100.0 (-)	63.0 (24.65)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	0.0 (-)	15.0 (23.18)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	20.9 (21.85)	10.8 (8.60)
				95% CI	(-48.6, 90.5)	(-16.6, 38.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-10.1 (24.60)
				95% CI		(-88.4, 68.2)
				p-value		0.7083

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)		
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	5/14 (35.7)		
			Mean (SD)	81.0 (19.49)	60.0 (20.92)		
			Missing	0/8	0/14		
		Month 6 [3]		n/N (%)	5/8 (62.5)	4/14 (28.6)	
					Mean (SD)	6.0 (8.94)	21.3 (23.94)
					Missing	0/8	1/14 (7.1)
				LS Mean (SEM)	10.9 (7.42)	14.6 (8.60)	
					95% CI	(-7.3, 29.0)	(-6.4, 35.7)
					Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		3.8 (12.34)
				95% CI		(-26.4, 34.0)	
				p-value		0.7703	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	95.0 (7.07)	73.8 (22.95)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	7/14 (50.0)
				Mean (SD)	5.0 (7.07)	5.7 (6.07)
				Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)
		LS Mean (SEM)		7.7 (4.63)	5.8 (2.23)	
		95% CI		(-3.6, 19.1)	(0.4, 11.3)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			-1.9 (5.11)	
		95% CI		(-14.4, 10.6)		
		p-value		0.7180		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	0	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)		80.0 (7.07)	
			Missing		0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	0	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)		5.0 (7.07)	
			Missing		0/14	
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
		p-value		-		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]		n/N (%)	7/8 (87.5)	11/14 (78.6)
			Mean (SD)	85.0 (17.56)	66.4 (23.78)
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)
		Month 6 [3]	n/N (%)	7/8 (87.5)	9/14 (64.3)
			Mean (SD)	5.7 (7.87)	12.8 (17.34)
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)
		LS Mean (SEM)	9.9 (4.81)	10.8 (4.06)	
		95% CI	(-0.5, 20.3)	(2.1, 19.6)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		0.9 (6.50)	
		95% CI		(-13.1, 14.9)	
		p-value		0.8936	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	95.0 (-)	61.7 (18.35)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	0.0 (-)	16.0 (22.75)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	26.6 (20.28)	9.1 (7.92)
				95% CI	(-37.9, 91.2)	(-16.1, 34.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-17.6 (23.46)
				95% CI		(-92.2, 57.1)
				p-value		0.5087

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 1	Other	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	83.3 (18.62)	74.3 (25.24)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	6.7 (8.16)	7.5 (7.58)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	7.5 (3.04)	7.8 (3.00)
				95% CI	(0.7, 14.4)	(1.0, 14.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		0.2 (4.25)
				95% CI		(-9.4, 9.8)
				p-value		0.9582

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	5/14 (35.7)
			Mean (SD)	85.0 (17.32)	69.0 (28.81)
			Missing	1/8 (12.5)	0/14
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	4/14 (28.6)
			Mean (SD)	5.0 (5.77)	8.8 (8.54)
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)
	LS Mean (SEM)		5.8 (4.00)	8.8 (3.82)	
	95% CI		(-4.5, 16.1)	(-1.1, 18.6)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			2.9 (5.53)	
	95% CI		(-11.3, 17.1)		
	p-value		0.6178		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	85.0 (21.79)	68.1 (19.63)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	6.7 (11.55)	12.9 (19.55)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	14.5 (7.67)	9.3 (4.87)
				95% CI	(-3.6, 32.6)	(-2.2, 20.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-5.2 (9.41)
				95% CI		(-27.4, 17.0)
				p-value		0.5972

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	11/14 (78.6)	
			Mean (SD)	77.5 (20.62)	65.5 (22.74)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	9/14 (64.3)	
			Mean (SD)	7.5 (9.57)	12.2 (17.70)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	11.1 (6.95)	11.6 (4.52)
				95% CI	(-4.4, 26.6)	(1.6, 21.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		0.5 (8.34)
				95% CI		(-18.1, 19.1)
				p-value		0.9510

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.54  
Absolute Change from Baseline in Emotional Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
History of renal stones	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	95.0 (5.00)	85.0 (14.14)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	3.3 (5.77)	7.5 (3.54)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	4.9 (2.79)	5.1 (3.55)
				95% CI	(-7.1, 16.9)	(-10.2, 20.4)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		0.2 (4.91)
				95% CI		(-21.0, 21.3)
				p-value		0.9760

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_efnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:19 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	6 to <12 years	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	91.7 (16.02)	80.0 (20.53)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	0.0 (10.95)	0.7 (10.18)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	2.0 (4.30)	0.9 (3.78)
				95% CI	(-7.6, 11.6)	(-7.5, 9.4)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.1 (5.70)
				95% CI		(-13.8, 11.6)
				p-value		0.8522

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	12 to <18 years	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	100.0 (-)	86.0 (23.82)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	4/14 (28.6)	
			Mean (SD)	0.0 (-)	15.0 (26.77)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	11.8 (6.31)	9.1 (3.16)
				95% CI	(-15.4, 39.0)	(-4.5, 22.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-2.7 (7.23)
				95% CI		(-33.8, 28.4)
				p-value		0.7434

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	11/14 (78.6)	
			Mean (SD)	86.7 (23.09)	84.5 (17.81)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	10/14 (71.4)	
			Mean (SD)	-3.3 (15.28)	6.5 (19.01)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	-2.1 (7.55)	5.1 (4.15)
				95% CI	(-19.0, 14.7)	(-4.2, 14.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		7.2 (8.64)
				95% CI		(-12.0, 26.5)
				p-value		0.4223

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Gender	Female	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	97.5 (5.00)	70.0 (42.43)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	1/14 (7.1)	
			Mean (SD)	2.5 (5.00)	0.0 (-)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
				p-value		-

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	98.0 (4.47)	76.9 (23.90)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/8 (62.5)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	-2.0 (10.95)	13.3 (20.90)	
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)	
				LS Mean (SEM)	10.1 (5.27)	7.9 (4.26)
				95% CI	(-2.0, 22.3)	(-1.9, 17.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-2.2 (7.28)
				95% CI		(-19.0, 14.6)
			p-value		0.7693	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	80.0 (28.28)	91.0 (13.42)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	5.0 (7.07)	-3.0 (9.75)	
			Missing	0/8	0/14	
				LS Mean (SEM)	4.0 (7.42)	-2.6 (4.59)
				95% CI	(-16.6, 24.6)	(-15.4, 10.1)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-6.7 (8.91)
				95% CI		(-31.4, 18.1)
				p-value		0.4963

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	91.7 (16.02)	84.4 (20.60)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	0.0 (10.95)	3.3 (4.08)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	1.3 (3.09)	3.9 (3.02)
				95% CI	(-5.7, 8.3)	(-3.0, 10.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		2.5 (4.28)
				95% CI		(-7.1, 12.2)
				p-value		0.5680

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	100.0 (-)	79.0 (23.82)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	0.0 (-)	9.0 (27.93)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	16.4 (20.60)	5.7 (8.76)
				95% CI	(-49.1, 82.0)	(-22.2, 33.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-10.7 (22.83)
				95% CI		(-83.4, 61.9)
				p-value		0.6711

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	5/14 (35.7)
			Mean (SD)	90.0 (17.32)	81.0 (23.56)
			Missing	0/8	0/14
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/8 (62.5)	4/14 (28.6)
			Mean (SD)	4.0 (5.48)	15.0 (26.77)
			Missing	0/8	1/14 (7.1)
			LS Mean (SEM)	7.1 (5.43)	8.6 (6.30)
			95% CI	(-6.2, 20.4)	(-6.8, 24.0)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.5 (8.55)
			95% CI		(-19.4, 22.4)
			p-value		0.8661

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	100.0 (0.00)	83.1 (21.03)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	7/14 (50.0)
				Mean (SD)	-10.0 (14.14)	0.7 (10.18)
				Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)
		LS Mean (SEM)	-7.6 (9.52)	1.2 (4.46)		
		95% CI	(-30.9, 15.7)	(-9.7, 12.1)		
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		8.8 (10.02)		
		95% CI		(-15.7, 33.3)		
		p-value		0.4123		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	0	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)		87.5 (3.54)	
			Missing		0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	0	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)		7.5 (3.54)	
			Missing		0/14	
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
				p-value		-

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]		n/N (%)	7/8 (87.5)	11/14 (78.6)	
			Mean (SD)	92.9 (14.96)	81.4 (22.92)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	7/8 (87.5)	9/14 (64.3)	
			Mean (SD)	0.0 (10.00)	5.6 (20.22)	
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)	
				LS Mean (SEM)	4.6 (4.83)	4.3 (4.12)
				95% CI	(-5.9, 15.0)	(-4.6, 13.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-0.3 (6.42)
				95% CI		(-14.2, 13.6)
				p-value		0.9651

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	100.0 (-)	80.0 (21.45)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	0.0 (-)	10.0 (27.61)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	18.4 (19.29)	2.7 (8.50)
				95% CI	(-43.0, 79.7)	(-24.4, 29.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-15.7 (22.04)
				95% CI		(-85.8, 54.4)
				p-value		0.5273

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 1	Other	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	91.7 (16.02)	84.3 (22.25)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	0.0 (10.95)	2.5 (4.18)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	1.3 (3.08)	3.8 (3.08)
				95% CI	(-5.7, 8.2)	(-3.2, 10.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		2.5 (4.26)
				95% CI		(-7.1, 12.1)
				p-value		0.5713

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	5/14 (35.7)
			Mean (SD)	90.0 (20.00)	80.0 (25.50)
			Missing	1/8 (12.5)	0/14
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	4/14 (28.6)
			Mean (SD)	-2.5 (12.58)	1.3 (2.50)
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)
	LS Mean (SEM)		-0.6 (3.96)	3.1 (3.96)	
	95% CI		(-10.8, 9.5)	(-7.1, 13.3)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			3.8 (5.42)	
	95% CI		(-10.2, 17.7)		
	p-value		0.5198		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	96.7 (5.77)	83.8 (19.59)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	3.3 (5.77)	8.6 (22.86)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	11.8 (8.04)	3.3 (5.24)
				95% CI	(-7.2, 30.8)	(-9.1, 15.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-8.4 (9.99)
				95% CI		(-32.1, 15.2)
			p-value		0.4259	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	11/14 (78.6)
			Mean (SD)	87.5 (18.93)	80.5 (22.30)
			Missing	1/8 (12.5)	0/14
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	9/14 (64.3)
			Mean (SD)	5.0 (5.77)	6.7 (20.16)
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)
	LS Mean (SEM)		8.3 (6.66)	7.0 (4.38)	
	95% CI		(-6.5, 23.1)	(-2.8, 16.7)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			-1.3 (7.96)	
	95% CI		(-19.1, 16.4)		
	p-value		0.8688		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.55  
Absolute Change from Baseline in Social Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
History of renal stones	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	100.0 (0.00)	92.5 (10.61)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	-6.7 (11.55)	2.5 (3.54)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	-5.7 (7.42)	1.0 (9.52)
				95% CI	(-37.6, 26.3)	(-40.0, 42.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		6.7 (13.33)
				95% CI		(-50.7, 64.0)
				p-value		0.6667

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_sofnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	6 to <12 years	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	87.5 (9.87)	64.4 (19.35)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	-1.7 (12.11)	-4.3 (23.53)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	4.0 (8.82)	-8.3 (7.72)
				95% CI	(-15.7, 23.7)	(-25.5, 8.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-12.3 (12.85)
				95% CI		(-40.9, 16.4)
				p-value		0.3619

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	12 to <18 years	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	80.0 (-)	74.0 (38.79)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	4/14 (28.6)	
			Mean (SD)	-5.0 (-)	6.3 (27.20)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	-2.1 (12.76)	2.6 (6.46)
				95% CI	(-57.0, 52.9)	(-25.2, 30.4)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		4.6 (14.37)
				95% CI		(-57.2, 66.4)
				p-value		0.7779

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	11/14 (78.6)	
			Mean (SD)	90.0 (0.00)	66.8 (28.92)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	10/14 (71.4)	
			Mean (SD)	-3.3 (11.55)	-1.0 (25.36)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	7.2 (11.57)	-5.5 (6.19)
				95% CI	(-18.6, 33.0)	(-19.3, 8.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-12.7 (13.63)
				95% CI		(-43.1, 17.7)
				p-value		0.3728

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Gender	Female	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	83.8 (12.50)	75.0 (21.21)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	1/14 (7.1)	
			Mean (SD)	-1.3 (12.50)	5.0 (-)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	0.0 (7.12)	9.0 (14.93)
				95% CI	(-30.6, 30.7)	(-55.2, 73.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		9.0 (15.87)
				95% CI		(-59.3, 77.3)
				p-value		0.6279

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	85.0 (11.18)	63.1 (32.73)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/8 (62.5)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	-3.0 (11.51)	2.5 (32.37)	
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)	
				LS Mean (SEM)	6.0 (8.75)	-6.3 (8.06)
				95% CI	(-14.2, 26.2)	(-24.9, 12.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-12.4 (12.61)
				95% CI		(-41.4, 16.7)
				p-value		0.3561

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	90.0 (0.00)	76.0 (15.17)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	0.0 (14.14)	-4.0 (10.84)	
			Missing	0/8	0/14	
				LS Mean (SEM)	-4.8 (8.32)	-2.1 (4.97)
				95% CI	(-27.9, 18.3)	(-15.9, 11.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		2.8 (10.19)
				95% CI		(-25.5, 31.1)
				p-value		0.7990

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	84.2 (8.01)	74.4 (20.08)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	0.0 (10.49)	-10.0 (23.45)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	2.5 (7.46)	-12.4 (7.43)
				95% CI	(-14.4, 19.4)	(-29.2, 4.4)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-14.9 (10.87)
				95% CI		(-39.4, 9.7)
				p-value		0.2044

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	100.0 (-)	58.0 (36.33)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	-15.0 (-)	11.0 (21.62)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	-0.3 (19.66)	8.1 (8.10)
				95% CI	(-62.9, 62.2)	(-17.7, 33.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		8.4 (21.93)
				95% CI		(-61.4, 78.2)
				p-value		0.7279

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)			
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	5/14 (35.7)			
			Mean (SD)	83.0 (8.37)	56.0 (36.12)			
			Missing	0/8	0/14			
		Month 6 [3]		Month 6 [3]	n/N (%)	5/8 (62.5)	4/14 (28.6)	
					Mean (SD)	2.0 (10.37)	16.3 (22.87)	
					Missing	0/8	1/14 (7.1)	
						LS Mean (SEM)	8.1 (7.24)	5.7 (9.15)
						95% CI	(-9.6, 25.9)	(-16.7, 28.1)
						Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-2.5 (13.14)
						95% CI		(-34.6, 29.7)
						p-value		0.8577

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	95.0 (7.07)	75.6 (18.98)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	7/14 (50.0)
				Mean (SD)	-12.5 (3.54)	-10.0 (20.41)
				Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)
		LS Mean (SEM)		-9.6 (15.66)	-10.3 (7.64)	
		95% CI		(-48.0, 28.7)	(-29.0, 8.4)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			-0.7 (17.68)	
		95% CI		(-44.0, 42.6)		
		p-value		0.9707		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	0	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)		85.0 (7.07)	
			Missing		0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	0	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)		-32.5 (24.75)	
			Missing		0/14	
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
				p-value		-

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]		n/N (%)	7/8 (87.5)	11/14 (78.6)	
			Mean (SD)	86.4 (9.45)	65.0 (28.64)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	7/8 (87.5)	9/14 (64.3)	
			Mean (SD)	-2.1 (11.13)	6.7 (18.37)	
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)	
				LS Mean (SEM)	3.2 (5.25)	2.2 (4.61)
				95% CI	(-8.2, 14.5)	(-7.8, 12.1)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.0 (7.42)
				95% CI		(-17.0, 15.0)
				p-value		0.8949

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	80.0 (-)	63.3 (35.02)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	-5.0 (-)	7.0 (24.65)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	3.2 (16.54)	2.0 (7.52)
				95% CI	(-49.4, 55.9)	(-22.0, 25.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.3 (18.53)
				95% CI		(-60.3, 57.7)
			p-value		0.9496	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 1	Other	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	87.5 (9.87)	72.1 (20.59)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	-1.7 (12.11)	-6.7 (24.01)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	1.1 (8.35)	-8.4 (8.02)
				95% CI	(-17.8, 20.0)	(-26.5, 9.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-9.5 (12.03)
				95% CI		(-36.7, 17.8)
				p-value		0.4515

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	88.8 (2.50)	67.0 (22.53)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	4/14 (28.6)	
			Mean (SD)	1.3 (13.15)	1.3 (14.36)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	4.5 (8.01)	-0.9 (7.47)
				95% CI	(-16.1, 25.1)	(-20.1, 18.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-5.4 (11.80)
				95% CI		(-35.7, 24.9)
				p-value		0.6658

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	83.3 (15.28)	68.8 (31.37)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	-6.7 (7.64)	-1.4 (29.40)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	-0.2 (12.02)	-6.1 (7.92)
				95% CI	(-28.7, 28.2)	(-24.8, 12.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-5.9 (14.75)
				95% CI		(-40.8, 29.0)
				p-value		0.7018

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	11/14 (78.6)
			Mean (SD)	83.8 (9.46)	63.6 (27.39)
			Missing	1/8 (12.5)	0/14
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	9/14 (64.3)
			Mean (SD)	3.8 (11.09)	0.6 (26.39)
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)
	LS Mean (SEM)		12.4 (10.12)	-4.4 (6.65)	
	95% CI		(-10.1, 35.0)	(-19.2, 10.4)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			-16.8 (12.66)	
	95% CI		(-45.0, 11.4)		
	p-value		0.2131		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.56  
Absolute Change from Baseline in School Functioning (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
History of renal stones	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	90.0 (10.00)	92.5 (3.54)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	-10.0 (5.00)	-5.0 (14.14)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	-10.2 (6.35)	-4.6 (7.80)
				95% CI	(-37.5, 17.1)	(-38.2, 28.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		5.6 (10.14)
				95% CI		(-38.0, 49.2)
				p-value		0.6368

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_scfnc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:20 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	6 to <12 years	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	85.7 (15.92)	72.1 (18.25)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	5.1 (9.86)	1.2 (7.01)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	6.8 (3.36)	0.4 (3.00)
				95% CI	(-0.7, 14.3)	(-6.2, 7.1)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-6.4 (4.62)
				95% CI		(-16.7, 3.9)
				p-value		0.1978

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	12 to <18 years	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	94.6 (-)	85.2 (18.17)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	4/14 (28.6)	
			Mean (SD)	-2.2 (-)	6.3 (18.98)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	4.6 (7.88)	3.6 (3.91)
				95% CI	(-29.3, 38.5)	(-13.2, 20.4)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.0 (8.92)
				95% CI		(-39.4, 37.4)
				p-value		0.9191

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	11/14 (78.6)	
			Mean (SD)	84.8 (16.98)	77.4 (18.46)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	10/14 (71.4)	
			Mean (SD)	1.4 (5.02)	3.2 (12.64)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	3.4 (6.07)	2.2 (3.32)
				95% CI	(-10.1, 16.9)	(-5.2, 9.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.2 (6.99)
				95% CI		(-16.8, 14.4)
				p-value		0.8664

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Gender	Female	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	88.6 (15.64)	76.1 (27.67)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	1/14 (7.1)	
			Mean (SD)	6.0 (12.18)	2.2 (-)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	9.1 (1.85)	10.7 (3.84)
				95% CI	(1.2, 17.1)	(-5.8, 27.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.5 (4.07)
				95% CI		(-16.0, 19.1)
				p-value		0.7411

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	89.6 (13.72)	75.7 (18.39)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/8 (62.5)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	3.9 (11.52)	7.3 (14.77)	
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)	
				LS Mean (SEM)	9.6 (3.88)	4.1 (3.40)
				95% CI	(0.6, 18.5)	(-3.7, 11.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-5.5 (5.36)
				95% CI		(-17.8, 6.9)
				p-value		0.3388

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	80.4 (21.52)	79.6 (21.00)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	4.3 (0.00)	-2.0 (5.40)	
			Missing	0/8	0/14	
				LS Mean (SEM)	4.4 (3.81)	-2.0 (2.41)
				95% CI	(-6.2, 14.9)	(-8.6, 4.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-6.3 (4.50)
				95% CI		(-18.8, 6.2)
				p-value		0.2330

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	85.1 (15.47)	79.9 (17.92)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	6/14 (42.9)	
				Mean (SD)	4.9 (10.00)	-1.4 (7.22)
				Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)
	LS Mean (SEM)		5.7 (3.20)	-1.5 (3.17)		
			95% CI	(-1.5, 13.0)	(-8.7, 5.7)	
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-7.3 (4.51)	
	95% CI		(-17.5, 3.0)			
	p-value		0.1423			

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	97.8 (-)	72.8 (21.06)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	-1.1 (-)	8.5 (15.09)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	7.2 (16.15)	6.8 (6.63)
				95% CI	(-44.2, 58.6)	(-14.3, 27.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-0.4 (18.03)
				95% CI		(-57.8, 57.0)
				p-value		0.9835

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)		
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	5/14 (35.7)		
			Mean (SD)	83.5 (16.69)	72.4 (20.55)		
			Missing	0/8	0/14		
		Month 6 [3]		n/N (%)	5/8 (62.5)	4/14 (28.6)	
					Mean (SD)	6.7 (9.97)	11.4 (15.23)
					Missing	0/8	1/14 (7.1)
				LS Mean (SEM)	8.7 (5.35)	7.8 (6.29)	
					95% CI	(-4.4, 21.8)	(-7.6, 23.2)
					Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-0.8 (8.65)
				95% CI		(-22.0, 20.3)	
					p-value		0.9249

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	95.7 (3.07)	80.2 (18.14)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	7/14 (50.0)
				Mean (SD)	-2.7 (2.31)	-1.7 (7.14)
				Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)
		LS Mean (SEM)		-0.7 (5.13)	-1.7 (2.52)	
		95% CI		(-13.2, 11.9)	(-7.8, 4.5)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			-1.0 (5.70)	
		95% CI		(-14.9, 13.0)		
		p-value		0.8705		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	0	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)		88.0 (1.57)	
			Missing		0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	0	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)		-5.4 (6.11)	
			Missing		0/14	
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
				p-value		-

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]		n/N (%)	7/8 (87.5)	11/14 (78.6)	
			Mean (SD)	87.0 (14.92)	75.2 (19.74)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	7/8 (87.5)	9/14 (64.3)	
			Mean (SD)	4.0 (9.41)	5.0 (12.38)	
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)	
				LS Mean (SEM)	6.5 (3.79)	3.5 (3.28)
				95% CI	(-1.7, 14.7)	(-3.6, 10.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-3.0 (5.13)
				95% CI		(-14.1, 8.1)
				p-value		0.5653

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	94.6 (-)	74.5 (18.66)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	-2.2 (-)	7.8 (15.49)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	6.6 (15.55)	4.7 (6.74)
				95% CI	(-42.9, 56.1)	(-16.8, 26.1)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.9 (17.83)
				95% CI		(-58.7, 54.8)
				p-value		0.9205

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 1	Other	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	85.7 (15.92)	79.5 (19.81)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	5.1 (9.86)	-0.9 (7.37)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	5.9 (3.31)	-0.7 (3.28)
				95% CI	(-1.6, 13.4)	(-8.1, 6.8)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-6.5 (4.64)
				95% CI		(-17.1, 4.0)
				p-value		0.1922

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	5/14 (35.7)
			Mean (SD)	87.8 (15.10)	74.8 (21.95)
			Missing	1/8 (12.5)	0/14
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	4/14 (28.6)
			Mean (SD)	1.9 (4.20)	0.5 (7.66)
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)
	LS Mean (SEM)		2.7 (3.35)	0.4 (3.21)	
	95% CI		(-6.0, 11.3)	(-7.8, 8.7)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			-2.2 (4.67)	
	95% CI		(-14.2, 9.8)		
	p-value		0.6518		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	85.9 (17.96)	78.7 (17.74)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	6.9 (14.76)	4.5 (14.28)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	9.9 (6.24)	2.4 (4.10)
				95% CI	(-4.9, 24.6)	(-7.3, 12.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-7.5 (7.57)
				95% CI		(-25.4, 10.4)
				p-value		0.3542

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)		
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	11/14 (78.6)		
			Mean (SD)	80.7 (17.89)	74.2 (18.74)		
			Missing	1/8 (12.5)	0/14		
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	9/14 (64.3)		
			Mean (SD)	9.0 (9.98)	3.6 (13.32)		
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)		
			LS Mean (SEM)		10.7 (5.52)	3.0 (3.65)	
				95% CI		(-1.6, 23.0)	(-5.1, 11.1)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)				-7.7 (6.65)
				95% CI			(-22.5, 7.1)
				p-value			0.2731

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.57  
Absolute Change from Baseline in Total Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
History of renal stones	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	95.3 (2.26)	93.5 (6.15)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	-2.5 (1.66)	0.5 (2.31)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	-2.9 (0.55)	1.0 (0.68)
				95% CI	(-5.2, -0.5)	(-1.9, 3.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		3.9 (0.89)
				95% CI		(0.0, 7.7)
				p-value		0.0493

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_tscr\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	6 to <12 years	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	87.5 (12.55)	69.4 (17.46)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	1.7 (6.67)	1.4 (8.84)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	3.2 (3.68)	0.7 (3.11)
				95% CI	(-5.0, 11.4)	(-6.2, 7.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-2.5 (5.08)
				95% CI		(-13.8, 8.8)
				p-value		0.6361

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	12 to <18 years	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	91.7 (-)	78.7 (28.61)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	4/14 (28.6)	
			Mean (SD)	-1.7 (-)	12.9 (25.98)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	6.9 (7.16)	9.0 (3.57)
				95% CI	(-24.0, 37.7)	(-6.4, 24.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)	2.1 (8.11)	
				95% CI	(-32.8, 37.0)	
				p-value	0.8172	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	11/14 (78.6)	
			Mean (SD)	85.6 (13.47)	73.5 (21.36)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	10/14 (71.4)	
			Mean (SD)	0.0 (6.67)	5.7 (17.73)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	5.2 (7.37)	3.4 (4.00)
				95% CI	(-11.2, 21.6)	(-5.6, 12.3)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.8 (8.54)
				95% CI		(-20.9, 17.2)
				p-value		0.8350

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Gender	Female	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	90.0 (11.63)	70.0 (33.00)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	1/14 (7.1)	
			Mean (SD)	2.1 (6.72)	5.0 (-)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	5.3 (2.75)	9.8 (5.13)
				95% CI	(-6.6, 17.1)	(-12.3, 31.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		4.5 (5.19)
				95% CI		(-17.8, 26.8)
				p-value		0.4761

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	90.7 (10.18)	69.0 (23.97)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/8 (62.5)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	0.3 (7.01)	10.3 (22.12)	
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)	
				LS Mean (SEM)	10.2 (4.84)	4.3 (4.16)
				95% CI	(-1.0, 21.3)	(-5.3, 13.9)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-5.9 (6.83)
				95% CI		(-21.6, 9.9)
				p-value		0.4135

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	81.7 (16.50)	79.3 (18.17)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	3.3 (4.71)	0.0 (4.86)	
			Missing	0/8	0/14	
				LS Mean (SEM)	3.1 (3.47)	0.1 (2.19)
				95% CI	(-6.5, 12.8)	(-6.0, 6.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-3.1 (4.11)
				95% CI		(-14.5, 8.4)
				p-value		0.4971

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	8/14 (57.1)
			Mean (SD)	86.1 (11.29)	76.9 (18.42)
			Missing	1/8 (12.5)	0/14
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	6/14 (42.9)
			Mean (SD)	2.2 (6.12)	0.6 (8.86)
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)
	LS Mean (SEM)		3.2 (3.21)	0.3 (3.08)	
	95% CI		(-4.0, 10.5)	(-6.6, 7.3)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			-2.9 (4.49)	
	95% CI		(-13.0, 7.3)		
	p-value		0.5349		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)
			Mean (SD)	100.0 (-)	66.7 (27.28)
			Missing	0/8	1/14 (7.1)
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)
			Mean (SD)	-5.0 (-)	11.7 (22.91)
			Missing	0/8	1/14 (7.1)
			LS Mean (SEM)	12.5 (19.64)	8.2 (8.03)
			95% CI	(-50.0, 75.0)	(-17.4, 33.7)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-4.3 (21.96)
			95% CI		(-74.2, 65.6)
			p-value		0.8565

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	5/14 (35.7)
			Mean (SD)	84.7 (11.98)	65.7 (25.57)
			Missing	0/8	0/14
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/8 (62.5)	4/14 (28.6)
			Mean (SD)	4.0 (4.80)	17.5 (23.35)
			Missing	0/8	1/14 (7.1)
			LS Mean (SEM)	9.6 (5.87)	8.3 (7.13)
			95% CI	(-4.7, 24.0)	(-9.1, 25.7)
			Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.3 (10.14)
			95% CI		(-26.1, 23.5)
			p-value		0.9001

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	96.7 (4.71)	77.5 (19.38)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	7/14 (50.0)
				Mean (SD)	-5.8 (1.18)	-1.2 (7.12)
				Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)
		LS Mean (SEM)	-5.4 (5.74)	-1.2 (2.69)		
		95% CI	(-19.5, 8.6)	(-7.8, 5.4)		
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		4.3 (6.30)		
		95% CI		(-11.1, 19.7)		
		p-value		0.5233		

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	0	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)		84.2 (1.18)	
			Missing		0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	0	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)		-6.7 (9.43)	
			Missing		0/14	
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
				p-value		-

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]		n/N (%)	7/8 (87.5)	11/14 (78.6)
			Mean (SD)	88.1 (11.56)	70.9 (23.18)
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)
		Month 6 [3]	n/N (%)	7/8 (87.5)	9/14 (64.3)
			Mean (SD)	1.2 (6.21)	8.3 (17.22)
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)
		LS Mean (SEM)	6.0 (4.36)	5.5 (3.70)	
		95% CI	(-3.4, 15.4)	(-2.5, 13.5)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-0.5 (5.96)	
		95% CI		(-13.4, 12.4)	
		p-value		0.9373	

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	91.7 (-)	68.3 (24.01)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	-1.7 (-)	11.0 (23.26)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	14.1 (16.82)	5.0 (7.37)
				95% CI	(-39.4, 67.6)	(-18.5, 28.4)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-9.1 (19.21)
				95% CI		(-70.3, 52.0)
				p-value		0.6668

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 1	Other	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	87.5 (12.55)	76.9 (20.63)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	1.7 (6.67)	1.1 (8.92)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	2.7 (3.33)	1.1 (3.20)
				95% CI	(-4.9, 10.2)	(-6.1, 8.4)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-1.5 (4.61)
				95% CI		(-12.0, 8.9)
				p-value		0.7498

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	87.9 (11.97)	72.0 (22.89)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	4/14 (28.6)	
			Mean (SD)	1.3 (5.99)	3.8 (6.99)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	2.0 (3.77)	3.7 (3.47)
				95% CI	(-7.7, 11.7)	(-5.2, 12.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		1.6 (5.16)
				95% CI		(-11.6, 14.9)
				p-value		0.7624

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	88.3 (13.64)	73.5 (22.58)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	1.1 (7.88)	6.7 (21.06)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	8.5 (7.40)	2.3 (4.81)
				95% CI	(-8.9, 26.0)	(-9.1, 13.6)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-6.3 (9.14)
				95% CI		(-27.9, 15.3)
				p-value		0.5129

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	11/14 (78.6)	
			Mean (SD)	82.9 (13.08)	69.8 (22.13)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	9/14 (64.3)	
			Mean (SD)	5.4 (4.17)	6.5 (18.66)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	10.5 (6.54)	4.8 (4.23)
				95% CI	(-4.1, 25.1)	(-4.6, 14.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-5.7 (7.92)
				95% CI		(-23.3, 12.0)
				p-value		0.4886

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.58  
Absolute Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
History of renal stones	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	95.0 (4.41)	90.0 (9.43)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	3/8 (37.5)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	-4.4 (2.55)	1.7 (2.36)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	-4.7 (1.76)	2.0 (2.20)
				95% CI	(-12.2, 2.9)	(-7.5, 11.5)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		6.7 (2.96)
				95% CI		(-6.1, 19.4)
				p-value		0.1534

CI=Confidence interval; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_phsc\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	6 to <12 years	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	7/14 (50.0)	
			Mean (SD)	91.4 (6.91)	73.1 (11.02)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/8 (62.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	-2.1 (6.12)	2.8 (11.80)	
			Missing	2/8 (25.0)	4/14 (28.6)	
				LS Mean (SEM)	-4.5 (5.37)	6.0 (6.01)
				95% CI	(-17.2, 8.2)	(-8.2, 20.2)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		10.5 (9.57)
				95% CI		(-12.1, 33.1)
				p-value		0.3099

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Age at screening	12 to <18 years	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)	
			Mean (SD)	93.4 (-)	85.3 (9.39)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)	
			Mean (SD)	-2.2 (-)	8.6 (10.46)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	4.4 (3.44)	6.4 (1.87)
				95% CI	(-39.3, 48.1)	(-17.3, 30.1)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		2.0 (4.08)
				95% CI		(-49.9, 53.9)
				p-value		0.7130

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Gender	Male	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	88.4 (6.25)	76.3 (12.10)	
			Missing	0/8	3/14 (21.4)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	8/14 (57.1)	
			Mean (SD)	-3.3 (6.28)	5.0 (10.95)	
			Missing	0/8	3/14 (21.4)	
				LS Mean (SEM)	-4.1 (5.68)	5.4 (3.83)
				95% CI	(-17.0, 8.7)	(-3.3, 14.0)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		9.5 (7.28)
				95% CI		(-7.0, 25.9)
				p-value		0.2248

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Gender	Female	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	2/14 (14.3)	
			Mean (SD)	96.1 (3.47)	78.7 (13.52)	
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	0/14	
			Mean (SD)	0.4 (3.64)	-	
			Missing	2/8 (25.0)	3/14 (21.4)	
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		
				95% CI		
				p-value		

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	White	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	94.0 (4.01)	75.1 (7.51)	
			Missing	1/8 (12.5)	4/14 (28.6)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	4/14 (28.6)	
			Mean (SD)	-2.8 (5.51)	12.5 (10.21)	
			Missing	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
				LS Mean (SEM)	-2.1 (6.74)	11.8 (6.74)
				95% CI	(-19.4, 15.3)	(-5.5, 29.1)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		13.8 (11.89)
				95% CI		(-16.7, 44.4)
			p-value		0.2967	

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Race	Non-white	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	86.0 (9.36)	78.4 (15.53)	
			Missing	0/8	0/14	
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	4/14 (28.6)	
			Mean (SD)	-0.7 (7.28)	-2.6 (4.90)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	-1.7 (4.17)	-1.8 (2.99)
				95% CI	(-14.9, 11.6)	(-11.3, 7.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-0.1 (5.30)
				95% CI		(-17.0, 16.7)
				p-value		0.9839

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline Vitamin B6 use	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	6/14 (42.9)	
			Mean (SD)	90.3 (5.68)	77.8 (14.91)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	4/14 (28.6)	
			Mean (SD)	-2.1 (5.47)	6.3 (10.81)	
			Missing	1/8 (12.5)	4/14 (28.6)	
				LS Mean (SEM)	-3.0 (3.72)	7.2 (4.46)
				95% CI	(-11.8, 5.9)	(-3.4, 17.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		10.1 (6.25)
				95% CI		(-4.6, 24.9)
				p-value		0.1488

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline Vitamin B6 use	No	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	4/14 (28.6)	
			Mean (SD)	100.0 (-)	75.2 (5.45)	
			Missing	0/8	2/14 (14.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	0/8	4/14 (28.6)	
			Mean (SD)	-	3.7 (12.58)	
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
				p-value		-

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	90.1 (7.17)	74.7 (12.89)	
			Missing	1/8 (12.5)	0/14	
			Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	5/14 (35.7)
				Mean (SD)	-0.2 (4.74)	8.8 (11.61)
				Missing	1/8 (12.5)	0/14
		LS Mean (SEM)	-2.1 (5.65)	10.4 (4.92)		
		95% CI	(-16.0, 11.7)	(-1.6, 22.4)		
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		12.5 (8.33)		
		95% CI		(-7.9, 32.9)		
		p-value		0.1839		

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	93.9 (5.62)	78.8 (11.29)	
			Missing	0/8	4/14 (28.6)	
			Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	3/14 (21.4)
				Mean (SD)	-5.9 (6.24)	-1.5 (7.09)
				Missing	1/8 (12.5)	6/14 (42.9)
		LS Mean (SEM)	-6.8 (6.43)	-0.7 (5.32)		
		95% CI	(-34.4, 20.9)	(-23.6, 22.2)		
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		6.0 (9.15)		
		95% CI		(-33.3, 45.4)		
		p-value		0.5764		

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Baseline [1]	n/N (%)	0	0/14	
			Mean (SD)		-	
			Missing		2/14 (14.3)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	0	0/14	
			Mean (SD)		-	
			Missing		2/14 (14.3)	
				LS Mean (SEM)	-	-
				95% CI	-	-
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-
				95% CI		-
				p-value		-

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> Baseline [1]		n/N (%)	7/8 (87.5)	10/14 (71.4)
			Mean (SD)	91.7 (6.35)	76.8 (11.63)
			Missing	1/8 (12.5)	2/14 (14.3)
		Month 6 [3]	n/N (%)	6/8 (75.0)	8/14 (57.1)
			Mean (SD)	-2.1 (5.47)	5.0 (10.95)
			Missing	2/8 (25.0)	4/14 (28.6)
		LS Mean (SEM)	-3.0 (4.33)	5.8 (3.78)	
		95% CI	(-12.5, 6.5)	(-2.5, 14.1)	
		Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		8.8 (6.35)	
		95% CI		(-5.2, 22.8)	
		p-value		0.1949	

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)	
Region 1	North America	Baseline [1]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	93.4 (-)	77.6 (7.25)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)	
			Mean (SD)	-2.2 (-)	3.7 (10.89)	
			Missing	0/8	1/14 (7.1)	
				LS Mean (SEM)	-1.1 (16.93)	3.5 (6.06)
				95% CI	(-55.0, 52.8)	(-15.8, 22.7)
				Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		4.6 (19.36)
				95% CI		(-57.0, 66.2)
				p-value		0.8279

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Region 1	Other	Baseline [1]	n/N (%)	6/8 (75.0)	5/14 (35.7)
			Mean (SD)	91.4 (6.91)	75.9 (15.80)
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/8 (62.5)	3/14 (21.4)
			Mean (SD)	-2.1 (6.12)	7.1 (13.08)
			Missing	2/8 (25.0)	5/14 (35.7)
	LS Mean (SEM)		-3.1 (4.58)	9.2 (6.38)	
	95% CI		(-14.9, 8.6)	(-7.2, 25.6)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			12.3 (8.50)	
	95% CI		(-9.6, 34.1)		
	p-value		0.2081		

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Region 2	Europe	Baseline [1]	n/N (%)	5/8 (62.5)	4/14 (28.6)
			Mean (SD)	89.7 (6.13)	72.8 (16.41)
			Missing	0/8	1/14 (7.1)
		Month 6 [3]	n/N (%)	5/8 (62.5)	3/14 (21.4)
			Mean (SD)	-2.1 (6.12)	7.1 (13.08)
			Missing	0/8	2/14 (14.3)
	LS Mean (SEM)		-3.6 (4.86)	8.7 (6.06)	
	95% CI		(-16.1, 8.9)	(-6.9, 24.3)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			12.3 (8.50)	
	95% CI		(-9.6, 34.1)		
	p-value		0.2081		

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
Region 2	Other	Baseline [1]	n/N (%)	2/8 (25.0)	6/14 (42.9)
			Mean (SD)	96.7 (4.68)	79.4 (7.80)
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)
		Month 6 [3]	n/N (%)	1/8 (12.5)	5/14 (35.7)
			Mean (SD)	-2.2 (-)	3.7 (10.89)
			Missing	2/8 (25.0)	4/14 (28.6)
	LS Mean (SEM)		-1.4 (15.09)	3.2 (7.70)	
	95% CI		(-49.4, 46.6)	(-21.3, 27.7)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			4.6 (19.36)	
	95% CI		(-57.0, 66.2)		
	p-value		0.8279		

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
History of renal stones	Yes	Baseline [1]	n/N (%)	4/8 (50.0)	10/14 (71.4)
			Mean (SD)	89.0 (6.82)	76.8 (11.63)
			Missing	1/8 (12.5)	1/14 (7.1)
		Month 6 [3]	n/N (%)	4/8 (50.0)	8/14 (57.1)
			Mean (SD)	-2.2 (7.05)	5.0 (10.95)
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)
	LS Mean (SEM)		-3.3 (5.83)	5.5 (3.86)	
	95% CI		(-16.5, 9.9)	(-3.3, 14.2)	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)			8.7 (7.44)	
	95% CI		(-8.1, 25.6)		
	p-value		0.2702		

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrp\_pdq\_etss\_chgsg\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential

Table 14.2.5.59  
Absolute Change from Baseline in ESRD Total Score (Subject) (Age at Screening < 18 Years Old) at Month 6, Subgroup Analysis  
Full Analysis Set

Subgroup	Category	Visit	Statistic [2]	Placebo (N=8)	Lumasiran (N=14)
History of renal stones	No	Baseline [1]	n/N (%)	3/8 (37.5)	0/14
			Mean (SD)	95.3 (4.05)	-
			Missing	0/8	3/14 (21.4)
		Month 6 [3]	n/N (%)	2/8 (25.0)	0/14
			Mean (SD)	-1.8 (0.52)	-
			Missing	1/8 (12.5)	3/14 (21.4)
	LS Mean (SEM)		-	-	
	95% CI		-	-	
	Difference in LS Mean (SEM) (Lumasiran - Placebo)		-	-	
		95% CI	-	-	
		p-value	-	-	

CI=Confidence interval; ESRD=End stage renal disease; LS Mean=Least square mean; MMRM=Mixed model for repeated measures; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients who are < 18 years old at screening in treatment group; SEM=Standard error of mean.

[1] Baseline is the last assessment prior to the first dose of study drug (placebo or lumasiran) in the 6-Month Double-Blind period.

[2] The LS Means, treatment difference in LS Mean, their corresponding SEMs and 95% CIs and p-value for comparing lumasiran [3 mg/kg qMx3 (Day 1, Month 1, Month 2), followed by q3M at Month 3] versus placebo are derived using a MMRM model with the corresponding value at baseline as a continuous fixed covariate, treatment as a fixed effect, and patient as a random effect. The variance-covariance matrix is assumed to be unstructured. Satterthwaite approximation is used to estimate denominator degrees of freedom. A difference >0 represents a favorable outcome for lumasiran.

[3] If multiple samples are collected at a specific post-baseline protocol visit, then the mean of all assessments at that specific post-baseline protocol visit is used.

Program name:

S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_mmrn\_pdq\_etss\_chgsg\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 15OCT2020 at 13:21 by user: eblackmon

Confidential



Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	6 to <12 years	Patients with any AE		
		n/N (%)	5/13 (38.5)	7/26 (26.9)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.70 [0.27, 1.78], 0.4675
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.59 [0.14, 2.42], 0.4859
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.12 [-0.44, 0.21], 0.4749
		Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	4/13 (30.8)	6/26 (23.1)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.75 [0.26, 2.20], 0.6087
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.68 [0.15, 2.99], 0.7041
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.08 [-0.38, 0.23], 0.6152
		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	2/26 (7.7)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.00 [0.10, 10.04], 1.0000
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		1.00 [0.08, 12.16], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.00 [-0.19, 0.19], 1.0000

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	6 to <12 years	Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)	
Age at screening	6 to <12 years	Patients with general disorders and administration site conditions [3]			
		n/N (%)	0	3/26 (11.5)	
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A	
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A	
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.12 [-0.07, 0.30], 0.2126	
Age at screening	12 to <18 years	Patients with any AE			
		n/N (%)	1/13 (7.7)	4/26 (15.4)	
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		2.00 [0.25, 16.13], 0.5037	
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.18 [0.22, 21.79], 0.6478	
			Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.08 [-0.16, 0.31], 0.5110
			Patients with mild AE [3]		
			n/N (%)	1/13 (7.7)	4/26 (15.4)
			Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		2.00 [0.25, 16.13], 0.5037
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.18 [0.22, 21.79], 0.6478	
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.08 [-0.16, 0.31], 0.5110	

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	12 to <18 years	Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	0	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.07, 0.15], 0.4868
		Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	12 to <18 years	Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.07, 0.15], 0.4868
Age at screening	>=18 years	Patients with any AE		
		n/N (%)	3/13 (23.1)	11/26 (42.3)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.83 [0.62, 5.45], 0.2440
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.44 [0.54, 11.03], 0.3039
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.19 [-0.14, 0.53], 0.2492

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	>=18 years	Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	3/13 (23.1)	10/26 (38.5)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.67 [0.55, 5.03], 0.3429
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.08 [0.46, 9.46], 0.4774
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.15 [-0.18, 0.48], 0.3497
		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	4/26 (15.4)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		2.00 [0.25, 16.13], 0.5037
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.18 [0.22, 21.79], 0.6478
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.08 [-0.16, 0.31], 0.5110
		Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_amnog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Age at screening	>=18 years	Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.07, 0.15], 0.4868
		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	7/26 (26.9)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.27 [0.01, 0.53], 0.0397

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Male	Patients with any AE		
		n/N (%)	5/13 (38.5)	15/26 (57.7)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.50 [0.70, 3.21], 0.2636
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.18 [0.56, 8.51], 0.3203
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.19 [-0.16, 0.54], 0.2692
		Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	5/13 (38.5)	14/26 (53.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.40 [0.65, 3.04], 0.3711
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		1.87 [0.48, 7.26], 0.5006
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.15 [-0.20, 0.50], 0.3781
		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	3/26 (11.5)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.50 [0.17, 13.05], 0.7126
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		1.57 [0.15, 16.72], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.18, 0.25], 0.7178

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential



Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Male	Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.07, 0.15], 0.4868
		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Male	Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	7/26 (26.9)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.27 [0.01, 0.53], 0.0397
Gender	Female	Patients with any AE		
		n/N (%)	4/13 (30.8)	7/26 (26.9)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.88 [0.31, 2.46], 0.8038
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.83 [0.19, 3.58], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.04 [-0.36, 0.28], 0.8076
		Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	3/13 (23.1)	6/26 (23.1)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.00 [0.30, 3.37], 1.0000
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		1.00 [0.21, 4.86], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.00 [-0.30, 0.30], 1.0000

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Female	Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	4/26 (15.4)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		2.00 [0.25, 16.13], 0.5037
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.18 [0.22, 21.79], 0.6478
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.08 [-0.16, 0.31], 0.5110
		Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Gender	Female	Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	4/26 (15.4)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.15 [-0.05, 0.36], 0.1428
Race	White	Patients with any AE		
		n/N (%)	7/13 (53.8)	18/26 (69.2)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.29 [0.73, 2.26], 0.3514
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		1.93 [0.49, 7.61], 0.4816
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.15 [-0.18, 0.49], 0.3582

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	White	Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	6/13 (46.2)	17/26 (65.4)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.42 [0.74, 2.71], 0.2559
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.20 [0.57, 8.56], 0.3115
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.19 [-0.15, 0.53], 0.2614
		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	6/26 (23.1)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		3.00 [0.40, 22.38], 0.2440
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		3.60 [0.39, 33.64], 0.3884
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.15 [-0.11, 0.42], 0.2492
		Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_amnog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	White	Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.07, 0.15], 0.4868
		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	11/26 (42.3)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.42 [0.14, 0.71], 0.0047

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	Non-white	Patients with any AE		
		n/N (%)	2/13 (15.4)	4/26 (15.4)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.00 [0.21, 4.77], 1.0000
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		1.00 [0.16, 6.33], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.00 [-0.25, 0.25], 1.0000
		Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	2/13 (15.4)	3/26 (11.5)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.75 [0.14, 3.95], 0.7381
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.72 [0.10, 4.93], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.04 [-0.27, 0.20], 0.7430
		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.50 [0.03, 7.37], 0.6124
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.48 [0.03, 8.35], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.04 [-0.19, 0.12], 0.6189

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_amnog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	Non-white	Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential



Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Race	Non-white	Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
Baseline Vitamin B6 use Yes	Patients with any AE	Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		n/N (%)	5/13 (38.5)	9/26 (34.6)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.90 [0.38, 2.14], 0.8158
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.85 [0.21, 3.36], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.04 [-0.38, 0.30], 0.8193
	Patients with mild AE [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	8/26 (30.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.80 [0.33, 1.96], 0.6354
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.71 [0.18, 2.87], 0.7250
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.08 [-0.41, 0.26], 0.6416

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use Yes		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	0	5/26 (19.2)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.19 [-0.04, 0.42], 0.0950
		Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.07, 0.15], 0.4868

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use Yes		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	4/26 (15.4)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.15 [-0.05, 0.36], 0.1428
Baseline Vitamin B6 use No		Patients with any AE		
		n/N (%)	4/13 (30.8)	13/26 (50.0)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.63 [0.66, 4.00], 0.2598
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.25 [0.55, 9.18], 0.3179
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.19 [-0.15, 0.54], 0.2653

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use No		Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	3/13 (23.1)	12/26 (46.2)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		2.00 [0.68, 5.86], 0.1681
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.86 [0.64, 12.84], 0.2951
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.23 [-0.10, 0.57], 0.1712
		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	2/13 (15.4)	2/26 (7.7)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.50 [0.08, 3.16], 0.4613
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.46 [0.06, 3.69], 0.5891
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.08 [-0.29, 0.14], 0.4686
		Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline Vitamin B6 use No		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	7/26 (26.9)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.27 [0.01, 0.53], 0.0397

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Patients with any AE		
		n/N (%)	3/13 (23.1)	11/26 (42.3)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.83 [0.62, 5.45], 0.2440
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.44 [0.54, 11.03], 0.3039
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.19 [-0.14, 0.53], 0.2492
		Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	3/13 (23.1)	9/26 (34.6)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.50 [0.49, 4.62], 0.4675
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		1.76 [0.39, 8.09], 0.7144
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.12 [-0.21, 0.44], 0.4749
		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	0	5/26 (19.2)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.19 [-0.04, 0.42], 0.0950

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019  
Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.07, 0.15], 0.4868
		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippa

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	<=1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	7/26 (26.9)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.27 [0.01, 0.53], 0.0397
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Patients with any AE		
		n/N (%)	6/13 (46.2)	11/26 (42.3)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.92 [0.44, 1.92], 0.8217
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.86 [0.22, 3.27], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.04 [-0.39, 0.31], 0.8251
	Patients with mild AE [3]	n/N (%)	5/13 (38.5)	11/26 (42.3)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.10 [0.48, 2.50], 0.8203
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		1.17 [0.30, 4.58], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.31, 0.39], 0.8237

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential



Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	2/13 (15.4)	2/26 (7.7)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.50 [0.08, 3.16], 0.4613
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.46 [0.06, 3.69], 0.5891
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.08 [-0.29, 0.14], 0.4686
		Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippa

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline 24-Hr urinary oxalate corrected for BSA	>1.7 mmol/24hr/1.73m <sup>2</sup>	Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	4/26 (15.4)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.15 [-0.05, 0.36], 0.1428
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Patients with any AE		
		n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.50 [0.12, 2.14], 0.3527
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.43 [0.07, 2.54], 0.3805
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.12 [-0.37, 0.14], 0.3596

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippa

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.50 [0.12, 2.14], 0.3527
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.43 [0.07, 2.54], 0.3805
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.12 [-0.37, 0.14], 0.3596
		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	2/26 (7.7)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.00 [0.10, 10.04], 1.0000
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		1.00 [0.08, 12.16], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.00 [-0.19, 0.19], 1.0000
		Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.07, 0.15], 0.4868

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Patients with any AE		
		n/N (%)	6/13 (46.2)	19/26 (73.1)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.58 [0.84, 2.98], 0.1029
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		3.17 [0.79, 12.75], 0.1574
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.27 [-0.06, 0.60], 0.1036
		Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	5/13 (38.5)	17/26 (65.4)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.70 [0.81, 3.57], 0.1146
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		3.02 [0.76, 12.00], 0.1721
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.27 [-0.07, 0.61], 0.1158
		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	5/26 (19.2)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		2.50 [0.32, 19.25], 0.3527
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.86 [0.30, 27.41], 0.6426
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.12 [-0.14, 0.37], 0.3596

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.07, 0.15], 0.4868
		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Baseline eGFR	>=60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	10/26 (38.5)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
Region 1	North America	Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.38 [0.10, 0.67], 0.0086
		Patients with any AE		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	9/26 (34.6)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		4.50 [0.64, 31.81], 0.0732
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		6.35 [0.71, 57.00], 0.1203
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.27 [-0.03, 0.56], 0.0726
		Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	8/26 (30.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		4.00 [0.56, 28.66], 0.1115
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		5.33 [0.59, 48.30], 0.2252
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.23 [-0.06, 0.52], 0.1125

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	North America	Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	0	4/26 (15.4)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.15 [-0.05, 0.36], 0.1428
		Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential



Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	North America	Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	5/26 (19.2)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.19 [-0.04, 0.42], 0.0950
Region 1	Other	Patients with any AE		
		n/N (%)	8/13 (61.5)	13/26 (50.0)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.81 [0.46, 1.45], 0.5012
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.63 [0.16, 2.43], 0.7342
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.12 [-0.47, 0.23], 0.5085

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	Other	Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	7/13 (53.8)	12/26 (46.2)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.86 [0.45, 1.65], 0.6547
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.73 [0.19, 2.79], 0.7411
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.08 [-0.43, 0.28], 0.6607
		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	2/13 (15.4)	3/26 (11.5)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.75 [0.14, 3.95], 0.7381
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.72 [0.10, 4.93], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.04 [-0.27, 0.20], 0.7430
		Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 1	Other	Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.07, 0.15], 0.4868
		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	6/26 (23.1)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.23 [-0.01, 0.47], 0.0621

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Europe	Patients with any AE		
		n/N (%)	6/13 (46.2)	9/26 (34.6)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.75 [0.34, 1.65], 0.4907
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.62 [0.16, 2.40], 0.5084
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.12 [-0.46, 0.23], 0.4980
		Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	6/13 (46.2)	8/26 (30.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.67 [0.29, 1.52], 0.3514
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.52 [0.13, 2.04], 0.4816
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.15 [-0.49, 0.18], 0.3582
		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	3/26 (11.5)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.50 [0.17, 13.05], 0.7126
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		1.57 [0.15, 16.72], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.18, 0.25], 0.7178

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Europe	Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.07, 0.15], 0.4868
		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Europe	Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	5/26 (19.2)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.19 [-0.04, 0.42], 0.0950
Region 2	Other	Patients with any AE		
		n/N (%)	3/13 (23.1)	13/26 (50.0)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		2.17 [0.75, 6.28], 0.1117
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		3.33 [0.74, 14.97], 0.1693
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.27 [-0.07, 0.61], 0.1128
		Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	2/13 (15.4)	12/26 (46.2)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		3.00 [0.78, 11.47], 0.0623
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		4.71 [0.87, 25.61], 0.0826
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.31 [-0.02, 0.63], 0.0614

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Other	Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	4/26 (15.4)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		2.00 [0.25, 16.13], 0.5037
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.18 [0.22, 21.79], 0.6478
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.08 [-0.16, 0.31], 0.5110
		Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
Region 2	Other	Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	6/26 (23.1)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.23 [-0.01, 0.47], 0.0621
History of renal stones Yes		Patients with any AE		
		n/N (%)	6/13 (46.2)	19/26 (73.1)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.58 [0.84, 2.98], 0.1029
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		3.17 [0.79, 12.75], 0.1574
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.27 [-0.06, 0.60], 0.1036

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential



Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones Yes		Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	6/13 (46.2)	17/26 (65.4)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		1.42 [0.74, 2.71], 0.2559
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		2.20 [0.57, 8.56], 0.3115
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.19 [-0.15, 0.53], 0.2614
		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	6/26 (23.1)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		3.00 [0.40, 22.38], 0.2440
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		3.60 [0.39, 33.64], 0.3884
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.15 [-0.11, 0.42], 0.2492
		Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones Yes		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.07, 0.15], 0.4868
		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	10/26 (38.5)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.38 [0.10, 0.67], 0.0086

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones No		Patients with any AE		
		n/N (%)	3/13 (23.1)	3/26 (11.5)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.50 [0.12, 2.14], 0.3527
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.43 [0.07, 2.54], 0.3805
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.12 [-0.37, 0.14], 0.3596
		Patients with mild AE [3]		
		n/N (%)	2/13 (15.4)	3/26 (11.5)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.75 [0.14, 3.95], 0.7381
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.72 [0.10, 4.93], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.04 [-0.27, 0.20], 0.7430
		Patients with moderate AE [3]		
		n/N (%)	1/13 (7.7)	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		0.50 [0.03, 7.37], 0.6124
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		0.48 [0.03, 8.35], 1.0000
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		-0.04 [-0.19, 0.12], 0.6189

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones No		Patients with severe AE [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with AE leading to treatment discontinuation [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A
		Patients with any SMQ [3]		
		n/N (%)	0	0
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		N/A

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_ammog.sas  
Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippio

Confidential

Table 14.3.1.67  
Summary of Adverse Events Rates during the Double-Blind Period, by Subgroup  
Safety Analysis Set

Subgroup	Category	Category	Placebo (N=13)	Lumasiran (N=26)
History of renal stones	No	Patients with general disorders and administration site conditions [3]		
		n/N (%)	0	1/26 (3.8)
		Relative Risk [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Odds Ratio [95%-CI], p-value [1]		N/A
		Risk Difference [95%-CI], p-value [2]		0.04 [-0.07, 0.15], 0.4868

CI=Confidence interval; n=Number of patients in analysis; N=Number of patients in treatment group; AE=Adverse Event; SMQ=Standardised MedDRA query. Based on MedDRA version 21.1

The group with events (if only 1 treatment group has events) or Lumasiran (if both treatment groups have events) is used as reference group in calculation. History of Renal Stones is based on history of Symptomatic Renal Stone Events in Lifetime.

[1] Relative risk, odds ratio and p-value are based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Risk is calculated as the ratio of events in each treatment arm (Lumasiran/Placebo). [2] P-value is calculated using GLM model with treatment as covariate.

[3] Patients who experienced more than 1 event in a given category are counted only once in that category according to the maximum severity.

Program name: S:\Biometrics\ALN-G01\ALN-G01-003\19\_2019\_Dec\_11\_InterimDBL\_SDTMcut\Internal\Stat\_Prog\Dev\Programs\Adhoc\t\_ae\_sum\_db\_subgrp\_amnog.sas

Data transfer: 11DEC2019

Created on 21OCT2020 at 16:07 by user: kgrippo

Confidential